



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Doxorubicinum liposomanum

we wskazaniu:

nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

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

opracowanie OT.422.1.11.2024
(aneks do opracowania OT.4221.16.2021)

Data ukończenia: 21.03.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
cHL	chłoniak Hodgkina typ klasyczny (ang. classical Hodgkin lymphoma)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	całkowita remisja
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. Diffuse large B-cell lymphoma)
ECOG	skala Eastern Cooperative Oncology Group
EoT ORR	całkowita odpowiedź na leczenie po jego zakończeniu (ang. end-of-treatment overall response rate)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
MBVD	schemat leczenia niepegylowana doksorubicyna liposomalna (Myocet™), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna.
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NPLD	niepegylowana doksorubicyna liposomalna (ang. non-pegylated liposome doxorubicin)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
ORR	odpowiedź na leczenie (ang. overall response rate)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CDOP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna i prednizon
R-COMP	rytuksymab, cyklofosfamid, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, winkrystyna i prednizon
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	7
3. Wskazanie dowodów naukowych	8
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	8
3.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.4. Podsumowanie	16
4. Kluczowe informacje i wnioski	17
5. Źródła	19
6. Załączniki.....	20
6.1. Wykaz leków zawierających doxorubicinum liposomanum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	20
6.2. Strategia wyszukiwania publikacji	20
6.3. Diagram PRISMA	22

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.16.2021. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 66/2021 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej doxorubicyna liposomalna, we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), tj.:

- nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem przeciwwskazań:
 - 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).

Jednocześnie Rada uznała za niezasadne stosowanie doxorubicinum liposomanum we wskazaniach pozarejestracyjnych, innych niż określone w ChPL, tj.:

- nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:
 - 1) choroba wieńcowa;
 - 2) cukrzyca insulinozależna;
 - 3) utrwalone migotanie przedsionków;
 - 4) arytmia komorowa;
 - 5) umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;
 - 6) nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;

zakwalifikowanych do rozpoznań wg ICD-10, określonych w poniżej:

- 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 wielkomórkowy, guzkowy;
 - C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
 - C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;
- C83 chłoniaki nieziarniczne 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 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;
 - 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 nieziarnicznego;
 - C85.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

Szczegółowy wykaz leków, zawierających ocenianą substancję, finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w *załączniku 6.1* do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dn. 30.01.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2021 roku. W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2021 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (<https://ptok.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (<https://www.pthit.pl/>)
- zagraniczne:
 - National Comprehensive Cancer Network (<https://www.nccn.org/>),
 - European Society for Medical Oncology (<https://www.esmo.org/>).

Wykorzystano słowo kluczowe „lymphoma”, następnie w odnalezionych wytycznych do wyszukiwania użyto słów kluczowych dotyczących populacji i interwencji będącej przedmiotem niniejszego zlecenia „serc*”, „naczy*”, „lipos*”, „cardi*”, „heart”, „vasc*”. W wyszukiwaniu uwzględniono wytyczne, w których przedstawiono sposób postępowania w populacji pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Odnaleziono wytyczne NCCN 2024, które dotyczyły populacji będącej przedmiotem wniosku. Wymieniono doksorubicynę liposomalną (wytyczne odnoszą się do źródeł, w których mowa jest o pegylowanej doksorubicynie liposomalnej, tj. produkt leczniczy Caelyx) w jednym z możliwych schematów postępowania.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NCCN 2024 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (DLBCL)</p> <p><i>Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, chyba że wskazano inaczej.</i></p> <p><u>Terapia pierwszego rzutu u pacjentów z nieprawidłową czynnością lewej komory:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna), • R-CDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, liposomalna doksorubicyna*, winkrystyna, prednizon), • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) + rytuksymab, • R-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon), • R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; kategoria 2B). <p>Włączenie jakiegokolwiek antracykliny lub antracendionu u pacjentów z zaburzeniami czynności serca powinno być częściej monitorowane w zakresie pracy serca.</p> <p><u>Terapia pierwszego rzutu dla bardzo słabych pacjentów i pacjentów >80 lat z chorobami współistniejącymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna), • R-CDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, liposomalna doksorubicyna*, winkrystyna, prednizon), • R-mini-CHOP, • R-GCVP (kategoria 2B). <p>* Wytyczne odnoszą się do źródeł, w których mowa jest o pegylowanej doksorubicynie liposomalnej, tj. produkt leczniczy Caelyx.</p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN co do zasadności rekomendacji; 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN; 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji.</i></p>

DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających *doxorubicinum liposomanum* w leczeniu nowotworów u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 29.01.2024 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Ovid) oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 12.04.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.16.2021.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja:

Nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:

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 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)

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg 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 wielkomórkowy, guzkowy;
- C82.7 inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego;
- C82.9 chłoniak nieziarniczny, nieokreślony;

C83 chłoniaki nieziarniczne 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 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 niezziarnicznych;
- C83.9 rozlany chłoniak niezziarniczny, 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 niezziarnicznych;
 - C85.0 mięsak limfatyczny;
 - C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony;
 - C85.7 inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego;
 - C85.9 chłoniak niezziarniczny, nieokreślony

Interwencja: doksorubicyna liposomalna niepegylowana

Komparator: dowolny

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doksorubicyny liposomalnej w analizowanej populacji pacjentów

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności według Wytycznych HTA

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania oraz diagram PRISMA przedstawiono w załącznikach 6.2 oraz 6.3 do niniejszego opracowania.

3.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania pierwotne opublikowane po 2021 r.:

- **Arcari 2023;**
- **Picardi 2022.**

Tabela 2. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Arcari 2023	<p>Typ: prospektywne badanie kohortowe</p> <p>Liczba ośrodków: 55 ośrodków we Włoszech</p> <p>Randomizacja: brak</p> <p>Zaślepienie: nd</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Interwencje: R-CHOP vs R-COMP</p> <p>W pełnych dawkach, zgodnie z praktyką kliniczną, w tym NPLD 50 mg/m²</p> <p>Mediana follow up: 30 mies.</p> <p>Liczba pacjentów: analizie poddano 1163, 691 spełniała kryteria włączenia.</p> <p>R-CHOP: 383 R COMP: 308</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznie potwierdzony DLBCL; • wiek ≥ 65 lat; • leczenie schematem R-CHOP lub R-COMP; • pacjenci, dla których dostępne były wyniki sGA (ang. simplified geriatric assessment - uproszczona ocena geriatryczna); • podpisanie świadomej zgody. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie inne niż DLBCL, w tym chłoniak grudkowy stopnia 3b lub chłoniak o wysokim stopniu złośliwości. 	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS); • przeżycie wolne od progresji (PFS); • OS i PFS w podgrupach wg oceny sGA oraz EPI • bezpieczeństwo, w tym kardiotoxyczność
Picardi 2022	<p>Typ: prospektywne badanie open-label, jednoramienne, jednoośrodkowe, dwuetapowe, fazy II</p> <p>Liczba ośrodków: 1 ośrodek we Włoszech</p> <p>Randomizacja: brak</p> <p>Zaślepienie: nd</p> <p>Typ hipotezy: nd</p> <p>Interwencja: R-COMP o zintensyfikowanej dawce lub standardowej dawce NLPD w DLBCL oraz MBVD o zintensyfikowanej dawce lub standardowej dawce NLPD w cHL</p> <p>Komparator: nd</p> <p>Mediana follow up: 21 mies.</p> <p>Liczba pacjentów: 81 (DLBCL: 53; cHL: 28)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 i ≤ 70 lat; • wcześniej nieleczony, potwierdzony biopsją DLBCL lub cHL zgodnie z klasyfikacją chłoniaka wg WHO; • Ann Arbor: stadium III lub IV; • ECOG = 0–3; • GLS $\geq -20\%$ w ocenie EKG; • wynik ujemny pod względem HIV. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan w ciąży lub karmienia piersią; • poważne choroby współistniejące; • zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, • pacjenci z zawałem mięśnia sercowego, ale w przypadku jego rozpoznania w ciągu 3 miesięcy przed wdrożeniem terapii zintensyfikowanej R-COMP lub MBVD. <p>Pacjentki w wieku rozrodczym musiały stosować antykoncepcję podczas chemioterapii i przez 6 miesięcy po jej zakończeniu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita metaboliczna remisja (CMR) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania pozytonowej tomografii emisyjnej ze znacznikiem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET); • całkowita odpowiedź na leczenie po jego zakończeniu (ang. end-of-treatment overall response rate, EoT ORR); • PFS; • toksyczność (w tym kardiologiczne AEs).

cHL, typ klasyczny chłoniaka Hodgkina; DLBCL, chłoniak rozlany z dużych komórek B; MBVD, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna; NPLD, niepegylowana doksorubicyna liposomalna; R-COMP, rytuksymab, cyklofosamid, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, winkrystyna i prednizon;

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono **jedno badanie wtórne:**

- **Visco 2021**, tj. przegląd systematyczny literatury dot. zastosowania R-COMP (rytuksymab, cyklofosamid, **niepegylowana doksorubicyna liposomalna**, winkrystyna i prednizon) w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz metaanaliza jednoramienna dla leczenia schematem R-COMP
 - **Metodyka:** W wyniku systematycznego przeszukiwania w bazach danych Medline, Embase i Cochrane włączono 13 badań (*Sancho 2021; Rigacci 2020; Luminari 2018; Ricciuti 2018;*

Olivieri 2017; Fridrik 2016; Rohlfing 2015; Wasle 2015; Mian 2014; Dell'Olio 2011; Gimeno 2011; Luminari 2009; Corazzelli 2011) do analizy jakościowej, z czego ostatecznie do analizy ilościowej kwalifikowało się 10 badań mając na uwadze jednorodność badań (wykluczono 3 badania ze względu na wiek populacji > 80 r.ż. – *Ricciuti 2018* oraz modyfikacje schematu R-COMP – *Gimeno 2011 i Corazzelli 2011*). Włączone badania do metaanalizy to: 2 RCT, 4 badania obserwacyjne prospektywne i 4 obserwacyjne retrospektywne. Badaniem referencyjnym w wykonanym porównaniu pośrednim było wieloośrodkowe RCT Coiffier 2002/2010.

- Populacja:
 - Kryteria włączenia: pacjenci z histologicznie potwierdzonym DLBCL w co najmniej 80% przypadków; leczeni w I linii niepegylowaną doksorubicyną liposomalną (NPLD) w schemacie R-COMP;
 - Kryteria wyłączenia: pacjenci leczeni innym schematem niż R-COMP; wcześniej leczeni antracyklinami; wiek powyżej 80 r.ż.
- Punkty końcowe: pierwszorzędowe: odpowiedź na leczenie (ORR); drugorzędowe: 2-letnie przeżycie całkowite; przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz bezpieczeństwo, tj. częstość występowania 3.–4. stopnia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (AEs) i sercowo-naczyniowych AEs.

3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Arcari 2023

Badanie kohortowe, prospektywne, przeprowadzone przez the Fondazione Italiana Linfomi. Jego celem było porównanie wyników leczenia schematem R-CHOP pacjentów w wieku ≥ 65 lat z DLBCL (chłoniak rozlany z dużych komórek B) z pacjentami leczonymi schematem R-COMP (zawierający NPLD).

Metodyka badania

Przeanalizowano dane 1163 pacjentów, którzy zostali prospektywnie włączeni do badania od grudnia 2013 r. do grudnia 2017 r. Włączono tylko pacjentów leczonych pełnymi dawkami R-CHOP lub R-COMP. Pacjenci byli oceniani zgodnie z rutynową praktyką kliniczną, to znaczy po 3 lub 4 cyklach leczenia i po zakończeniu leczenia.

Charakterystyka pacjentów

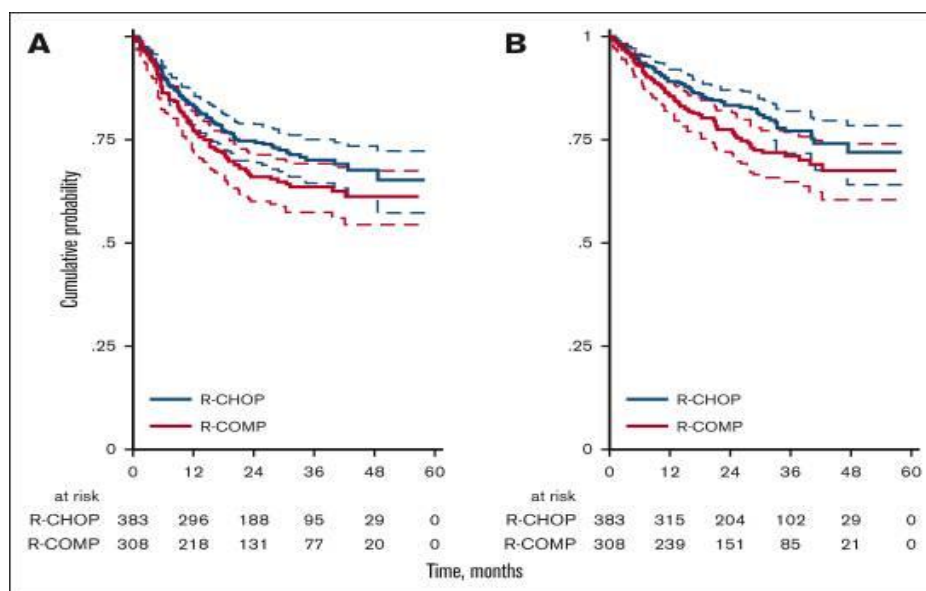
Ogółem 691 z 1163 pacjentów włączonych do analizy było leczonych schematem R-CHOP (383, 55%) lub R-COMP (308, 45%). Mediana wieku wyniosła odpowiednio 71 i 76 lat dla R-CHOP i R-COMP ($p < 0,001$). 22% pacjentów leczonych R-COMP miało > 80 lat, natomiast w podgrupie R-CHOP było to zaledwie 2%.

Sprawność pacjentów oceniono za pomocą sGA (ang. simplified geriatric assessment - uproszczona ocena geriatryczna). Jako „sprawnych”, „niesprawnych” i „słabych” oceniono kolejno 88%, 11% i $< 1\%$ pacjentów leczonych R-CHOP oraz 61%, 32% i 6% pacjentów leczonych R-COMP ($p < 0,001$).

Pacjentom określono także poziom ryzyka zgodnie z Indekssem Progностycznym Osób Starszych (EPI – Elderly Prognostic Index)¹. Wynik EPI był niski, pośredni lub wysoki odpowiednio u 39%, 54% i 8% pacjentów leczonych R-CHOP oraz u 27%, 49% i 24% pacjentów leczonych R-COMP. U pacjentów leczonych R-COMP częstość występowania kardiopatii wyjściowej była istotnie większa (stopień > 1 ., 32% vs 8%; $p < 0,001$), podobnie większa częstość występowania nadciśnienia tętniczego (stopień > 1 , 38% vs 21%; $p < 0,001$).

Wyniki PFS i OS

Uzyskany PFS po 3 latach wynosił 70% (95% CI, 64-75) dla R-CHOP i 64% (95% CI, 57-69) dla R-COMP ($p = 0,059$). OS po 3 latach wynosił 77% (95% CI, 72-82) dla R-CHOP i 71% (95% CI, 65-76) dla R-COMP ($p = 0,059$). Nie stwierdzono przewagi R-CHOP nad R-COMP w zakresie OS (HR, 1,06; 95% CI, 0,74-1,52; $p = 0,753$), ani dla PFS (HR, 1,11; 95% CI, 0,82-1,50; $p = 0,512$).



Rysunek 1. PFS i OS w zależności od leczenia. A) PFS dla R-CHOP i R-COMP. B) OS dla R-CHOP i R-COMP

¹ Elderly Prognostic Index (EPI) opiera się na integracji uproszczonej oceny geriatrycznej, poziomu hemoglobiny i międzynarodowego indeksu prognostycznego i został zwalidowany w celu przewidywania całkowitego przeżycia u starszych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL).

Wyniki PFS i OS w poszczególnych subpopulacjach

Biorąc pod uwagę tylko „sprawnych” pacjentów wg sGA, 3-letni OS wyniósł 78% (95% CI, 72-83) dla R-CHOP i 76% (95% CI, 68-82) dla R-COMP (p=0,731), natomiast 3-letni PFS wynosił 72% (95% CI, 66-77) dla R-CHOP i 67% (95% CI, 59-74) dla R-COMP (p=0,392).

U pacjentów, którzy nie zostali uznani za „sprawnych” („niesprawni” i „słabi”) zgodnie z sGA, 3-letni OS wynosił 70% (95% CI, 52-82) dla R-CHOP i 63% (95% CI, 53-72) dla R-COMP (HR, 0,97; 95% CI, 0,53-1,79; p=0,923). Natomiast 3-letni PFS wynosił 58% (95% CI, 38-73) dla R-CHOP i 58% (95% CI, 47-66) dla R-COMP (HR, 1,16; 95% CI, 0,65-2,07; p=0,620).

Zgodnie z wynikiem EPI, 3-letni OS wyniósł 93% (95% CI, 87-97) dla pacjentów z niskim ryzykiem leczonych R-CHOP i 79% (95% CI, 66-88) dla pacjentów z niskim ryzykiem leczonych R-COMP (p=0,074). 3-letni PFS wynosił 90% (95% CI, 83-94) dla pacjentów z niskim ryzykiem leczonych R-CHOP i 72% (95% CI, 59-82) dla pacjentów z niskim ryzykiem leczonych R-COMP (p=0,009). Podsumowując wyniki były gorsze dla pacjentów z kategorii pośredniego/wysokiego ryzyka, ale podobne w grupach R-CHOP i R-COMP (3-letni OS, 68% vs 68% [p=0,997]; 3-letni PFS, 59% vs 61% [p=0,816]).

Bezpieczeństwo

Kardiotoksyczność odnotowano u 175 pacjentów. Zaobserwowano toksyczne zdarzenia sercowe u 13% pacjentów, z 6 (3%) zdarzeniami sercowymi stopnia 3. do 4, w tym 3 pacjentów z chorobą niedokrwienną, 2 z zastoinową niewydolnością serca i 1 z migotaniem przedsionków. Nie zgłoszono zgonu sercowego. Tylko 4 pacjentów przerwało leczenie z powodu kardiotoksyczności (wszyscy byli leczeni R-COMP). Nie zaobserwowano żadnych różnic między pacjentami leczonymi R-COMP i R-CHOP pod względem częstości występowania zdarzeń sercowych dowolnego stopnia lub zdarzeń stopnia 3-4 (odpowiednio p=0,819 i p=1,00).

Podsumowując, pomimo różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów leczonych schematem R-CHOP oraz schematem R-COMP nie odnotowano różnic w zakresie OS oraz PFS. Nie zaobserwowano żadnej różnicy w występowaniu kardiotoksyczności między R-CHOP i R-COMP. Schemat zawierający NPLD jest potencjalną opcją leczniczą wśród pacjentów starszych ze średnim lub wysokim ryzykiem wg EPI, także wśród pacjentów z kardiopatią.

Picardi 2022

Prospektywne badanie open-label, jednoramienne, jednoośrodkowe, dwuetapowe, fazy II przeprowadzone na Oddziale Hematologii Uniwersytetu Federico II w Neapolu (Włochy) oceniające wpływ terapii zawierającej liposomalną doksorubicynę (NPLD)

Metodyka badania

W okresie od 1 marca 2016 r. do 31 stycznia 2021 r. przeanalizowano dane dla 81 pacjentów z chłoniakami złośliwymi [tj. zaawansowanym DLBCL (n=53) i typem klasycznym chłoniaka Hodgkina – cHL (n=28)], predysponujących do pozytonowej tomografii emisyjnej ze znacznikiem fluorodeoksyglukozy (FDG-PET).

W tym prospektywnym badaniu pacjenci z nowo zdiagnozowanym DLBCL w zaawansowanym stadium otrzymywali R-COMP o zintensyfikowanej dawce [NPLD – 70 mg/m², rytuksymab – 375 mg/m², cyklofosfamid – 750 mg/m², winkrystyna – 1,4 mg/m² (do maksymalnej dawki 2 mg) oraz prednizon – 40 mg/m² dziennie przez 5 dni w odstępie 3 tyg.] łącznie przez trzy cykle, po których następują trzy cykle R-COMP ale z NPLD w standardowej dawce (50mg/m²). Skumulowana dawka NPLD wyniosła 210 mg/m² w pierwszych trzech cyklach oraz 150mg/m² w kolejnych trzech, w przypadku podawania standardowej dawki.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym stadium cHL otrzymywali schemat MBVD (NPLD, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) o zintensyfikowanej dawce łącznie przez dwa cykle (NPLD – 35 mg/m², bleomycyna – 10 mg/m², wiblastyna – 6 mg/m², dakarbazyna – 375 mg/m² w dniu 1 i 14 każdego 28-dniowego cyklu), po których następują cztery cykle MBVD ale z NPLD w standardowej dawce (tj. 25 mg/m²). Planowana skumulowana dawka NPLD dla pacjentów z cHL wyniosła 140 mg/m² w pierwszych dwóch cyklach i 200 mg/m² w kolejnych czterech cyklach.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była całkowita metaboliczna remisja (CMR) przy monitorowaniu skuteczności leczenia za pomocą badania FDG-PET). Drugorzędownymi punktami końcowymi były: całkowita odpowiedź na leczenie po jego zakończeniu (ang. end-of-treatment overall response rate, EoT ORR), toksyczność (w tym kardiologiczne AEs) oraz PFS.

Charakterystyka pacjentów

Mediana wieku badanych (zakres) wynosiła 50 lat (22–70 lat) a ponad połowę stanowili pacjenci płci męskiej (n=44). Większość chorych (88%) stanowiły osoby w stanie sprawności 0-2 według skali ECOG. Histologicznie

wśród pacjentów DLBCL: 65% miało podtyp spoza ośrodków rozmnażania z aktywowanych limfocytów B (ang. non-germinal centre, 30% podtyp z komórek B ośrodków rozmnażania (ang. germinal centre) i bliżej nieokreślony NOS w pozostałych przypadkach. Wśród pacjentów z c-HL 78% z nich miało stwardnienie guzkowe. Łącznie 44 pacjentów (55%) miało chorobę w stadium III i 37 (45%) w stadium IV. Objawy B, tj. gorączka $>38^{\circ}\text{C}$, obfite nocne poty i utrata masy ciała $>10\%$ masy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, występowały u 54 pacjentów (66%). Blisko 86% pacjentów miało zajęte więcej niż trzy obszary węzłowe. U 57% pacjentów występował co najmniej jeden z poniższych kardiologicznych czynników ryzyka: wiek >60 lat ($n=21$), nadciśnienie ($n=32$), otyłość ($n=20$), czynne palenie tytoniu ($n=16$), cukrzyca ($n=13$), hiperlipidemia ($n=11$) i/lub choroby serca w wywiadzie (ok 10), tj. choroba wieńcowa, migotanie przedsionków i przeszczep serca z powodu kardiomiopatii.

Blisko 97,5% badanych (79 na 81) z DLBCL i cHL ukończyło odpowiednio sześć cykli zintensyfikowanej R-COMP i MBVD. Odnotowano zgon dwóch pacjentów z DLBCL w wyniku infekcji.

Wyniki dot. całkowitej metabolicznej remisji (CMR) przy monitorowaniu za pomocą badania FDG-PET)

W badaniu przejściowym FDG-PET 72 z 81 pacjentów z DLBCL/cHL uzyskało wynik w skali Deauville ≤ 3 , sugerujący wynik negatywny lub niepewny po odpowiednio 3 cyklach zintensyfikowanej R-COMP ($n=45$) i dwóch cyklach MBVD ($n=27$). Wskaźnik CMR został oszacowany na 89% (95% CI: 83; 96, $p=0,0015$).

Wyniki dot. całkowitej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia (EoT ORR), PFS

Ogółem odsetek EoT ORR (po zakończeniu chemioterapii i przed rozpoczęciem radioterapii konsolidacyjnej) wynosił 90,1% (95% CI: 83; 96).

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 21 miesięcy, wśród 81 pacjentów, PFS wynosił 77,3% (95% CI: 68; 88). Wyższy wskaźnik odnotowano dla grupy pacjentów z cHL (88%) niż z DLBCL (72,3%).

Wyniki dla bezpieczeństwa i toksyczności (w tym kardiologiczne AEs):

Ogółem u 20 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , a czterech z nich wymagało hospitalizacji.

W zakresie toksyczności hematologicznej, łącznie u 4 pacjentów (5%) odnotowano niedokrwistość 3. stopnia, jak również u 4 pacjentów (5%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie neutopenii 3. stopnia.

Ponadto podczas obserwacji EKG, systematycznie wykonywanej przez doświadczonych echokardiografów, w większości przypadków udokumentowano zachowanie funkcji komorowej mięśnia sercowego do 6-miesięcznego okresu obserwacji po terapii.

Jednak 7 pacjentów (ok. 8%) zmarło z powodu późnych powikłań (infekcji, udaru mózgu i nowotworów wtórnych) bezpośrednio lub pośrednio związanych z leczeniem objętym badaniem.

Visco 2021

Przegląd systematyczny z wykonanym porównaniem pośrednim – metaanaliza jednoramienna dla leczenia pacjentów z DLBCL poniżej 80 roku życia schematem R-COMP

Metodyka

Przeanalizowano dane dla 1542 pacjentów z DLBCL leczonych schematem R-COMP (tj. z uwzględnieniem NLPD) uwzględnionych w 10 badaniach pierwotnych (2 RCT, po 4 obserwacyjne badania prospektywne i retrospektywne).

Charakterystyka pacjentów

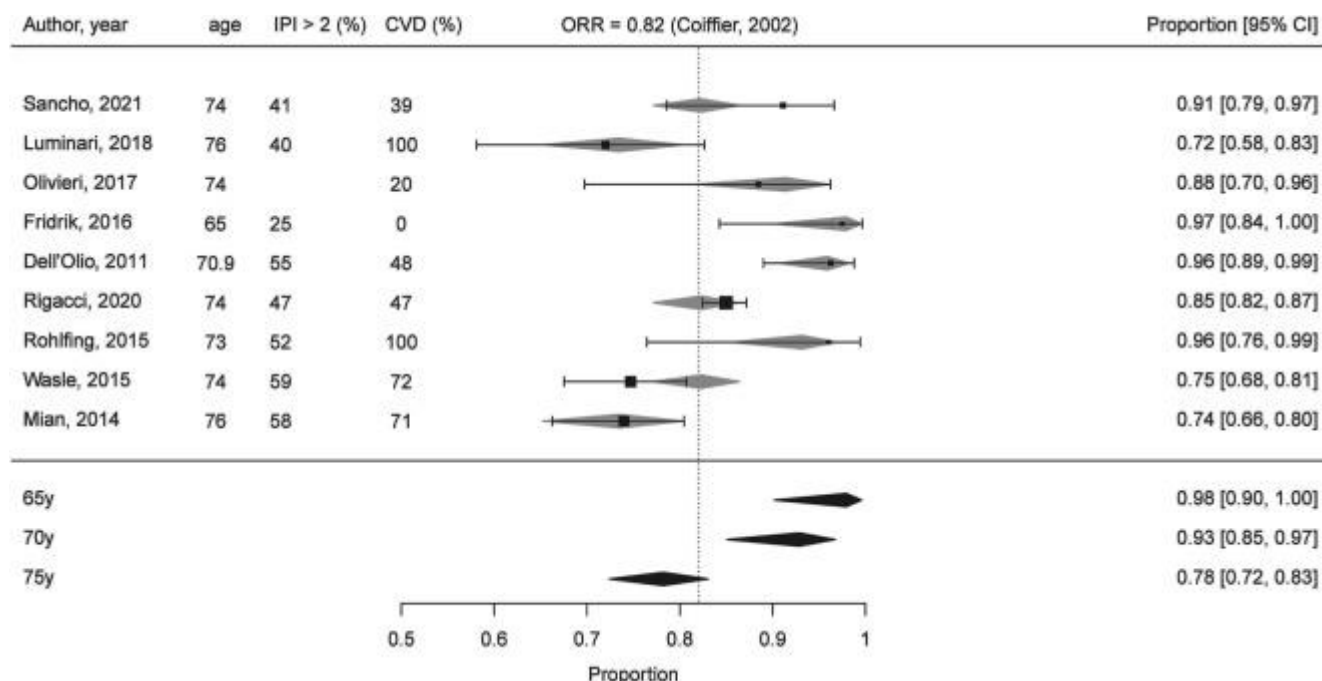
Mediana wieku populacji badanej z rozpoznaniem DLBCL wahała się od 65 do 76 lat a częstość występowania chorób współistniejących sercowo-naczyniowych od 0 do 100% [25-77% pacjentów z umiarkowanie wysokim/wysokim wynikiem prognostycznym wg International Prognostic Index (IPI >3)].

Wyniki

We włączonych do analizy badaniach, wyniki w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. odpowiedzi na leczenie (ORR) wahały się od 71% do 98%, natomiast w zakresie drugorzędowych punktów: 2-letni OS wynosił od 58% do 87% a wartość PFS wahała się od 45% do 87%. Zaobserwowano więc skrajną rozbieżność wyników w uwzględnionych badaniach. Celem poprawnego wykonania metaanalizy przeprowadzono analizę eksploracyjną, aby określić czynniki, które były potencjalnie zaangażowane w powodowanie niejednorodności badań i ww. skrajnych wyników. Znaczący wpływ miały zarówno czynniki prognostyczne choroby (zdarzenia sercowo-naczyniowe), jak i wiek populacji badanej.

Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – ORR

ORR jest odwrotnie i istotnie statystycznie skorelowany z medianą wieku populacji włączonej do każdego badania w analizie. Odnotowano jednak silną heterogeniczność wartości ORR ($I^2 = 89,6\%$; 95% CI: 72,1-98,0%; $p < 0,001$), dlatego też zdecydowano o wykluczeniu jednego badania o skrajnych wartościach (Luminari 2009), co doprowadziło do rezydualnej heterogeniczności wynoszącej 52,1% ($p = 0,040$). W wielośrodkowym badaniu referencyjnym Coiffier 2002/2010 wartość ORR dla badanych w wieku 69 lat wynosiła 82%, podczas gdy szacowana w niniejszej analizie odpowiedź na leczenie przy tej samej medianie wieku wynosiła 94,4% (95% CI: 86,3; 97,8%), co oznacza, że oba szacunki różniły się istotnie ($p = 0,018$).



Rysunek 2. Wykres typu forest plot dla skumulowanego ORR oraz wartości ORR w poszczególnych badaniach, uwzględnionych w metaanalizie Visco 2021

Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych – 2-letni OS i PFS:

Heterogeniczność wyników OS w 10 analizowanych badaniach była umiarkowana ($I^2 = 69,5\%$; 95% CI: 19,6%-92,1%; $p = 0,008$) i różniła się istotnie statystycznie w zależności od średniego odsetka całkowitej remisji (CR) osiągniętego w każdym badaniu ($p = 0,011$). W badaniu referencyjnym Coiffier 2002/2010 pacjenci osiągnęli 75% CR i 70% OS, podczas gdy w wyniku metaanalizy – przewidywana, skumulowana wartość OS przy tym samym CR – wyniosła 85,9% (95% CI: 79,4; 90,6), co oznaczało, że przeżycie u pacjentów poddanych R-COMP jest istotnie statystycznie większe ($p < 0,001$) w porównaniu z R-CHOP w hipotetycznych warunkach porównywalnej całkowitej remisji (CR).

Wartości PFS nie były dostępne w dwóch badaniach włączonych do metaanalizy, dlatego metaregresję przeprowadzono w 8 badaniach. Heterogeniczność wyników PFS we wszystkich włączonych badaniach była silna ($I^2 = 71,4\%$; 95% CI: 30,2%-93,3%; $p = 0,002$) i różniła się w zależności od średniego odsetka CR osiągniętego w każdym badaniu. W badaniu referencyjnym pacjenci osiągnęli 75% CR i 60% PFS, podczas gdy w wyniku metaanalizy skumulowana wartość PFS (przy tym samym CR) wynosiła 77% (95% CI: 70,0%; 83,0%). Wartości PFS u pacjentów poddanych R-COMP są istotnie statystycznie większe ($p < 0,001$) niż R-CHOP w hipotetycznym stanie porównywalnej CR.

Wnioski

- Standardowe metody leczenia agresywnego chłoniaka są często słabo tolerowane w populacji osób starszych.
- NPLD jest mniej kardi toksyczną terapią od ww. standardów, chociaż jej skuteczność w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną jest nadal przedmiotem dyskusji.
- Wyniki metaanalizy potwierdzają istotną wartość R-COMP zarówno pod względem odpowiedzi na leczenie, jak i wskaźników przeżycia.

3.4. Podsumowanie

Włączony do analizy przegląd systematyczny z metaanalizą – Visco 2021 – wskazuje na istotną korzyść terapii rytuksymabem, cyklofosfamidem, winkrystyną i prednizonem z uwzględnieniem NPLD (R-COMP) w populacji z rozpoznaniem DLBCL poniżej 80 r.ż., zarówno pod względem odpowiedzi na leczenie (ORR), jak i wskaźników przeżycia. Dla mediany wieku 69 lat osób badanych, wynik ORR wynosił 94,4% (95% CI: 86,3; 97,8%). Przy czym skumulowany wynik 2-letniego OS (przy wskaźniku całkowitej remisji – 75%) wynosił 85,9% (95% CI: 79,4; 90,6), co oznaczało, że przeżycie u pacjentów poddanych R-COMP jest istotnie statystycznie większe ($p < 0,001$) w porównaniu z R-CHOP (tj. schematu bez NPLD). Podobne zależności odnotowano dla skumulowanego wskaźnika PFS, który w ww. warunkach CR wynosił 77% (95% CI: 70,0%; 83,0%). Włączenie NPLD do schematu leczenia R-COMP wiązało się z mniejszą kardiotoksycznością w porównaniu do standardu terapii.

W wyniku przedmiotowej analizy odnaleziono również dwa włoskie badania pierwotne o charakterze prospektywnym (wieloośrodkowe Arcari 2023 oraz jednoramienne, jednoośrodkowe Picardi 2022). Oba badania dotyczyły populacji z rozpoznaniem DLBCL, przy czym badanie Picardi 2022 uwzględniało również grupę pacjentów z typem klasycznym chłoniaka Hodgkina (cHL).

W przypadku badania Arcari 2023 włączono pacjentów, którym podawano R-CHOP i R-COMP, głównie w dobrym stopniu sprawności (wg sGA), przy czym częstość kardiotopii wyjściowej i nadciśnienia tętniczego była istotnie wyższa w grupie leczonej R-COMP. Wyniki Arcari 2023 wskazują na brak istotnej przewagi terapii R-CHOP nad R-COMP w zakresie wskaźników przeżycia (zarówno dla OS, gdzie HR wynosił 1,06; 95% CI: 0,74-1,52; $p = 0,753$, jak i dla PFS, gdzie HR to 1,11; 95% CI: 0,82-1,50; $p = 0,512$). Wyniki dla OS i PFS w badanych subgroupach ze względu na stopień sprawności pacjentów, nie były istotne statystycznie. W zakresie bezpieczeństwa terapii, nie zaobserwowano żadnej różnicy w występowaniu kardiotoksyczności między R-CHOP i R-COMP. Schemat zawierający NPLD jest potencjalną opcją leczenia wśród pacjentów starszych ze średnim lub wysokim ryzykiem wg EPI, także wśród pacjentów z kardiotopią.

W badaniu Picardi 2022 wśród pacjentów z DLBCL stosowano schemat R-COMP o zintensyfikowanej dawce NPLD (pierwsze trzy cykle) i z dawkę standardową (kolejne 3 cykle). Podobnie w grupie z cHL, gdzie stosowano schemat MBVD (NPLD, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) o zintensyfikowanej dawce (przez 2 cykle), a następnie podawano dawkę standardową. Większość chorych stanowiły osoby w stanie sprawności 0-2 wg ECOG, natomiast u ponad połowy występowały kardiologiczne czynniki ryzyka (np. nadciśnienie, otyłość, cukrzyca, hiperlipidemia czy choroby serca w wywiadzie). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania w całej populacji badanej był wskaźnik całkowitej metabolicznej remisji (CMR) przy monitorowaniu za pomocą FDG-PET i został oszacowany na 89% (95% CI: 83; 96, $p = 0,0015$). Z kolei, odsetek odpowiedzi na zakończenie leczenia (EoT ORR, tj. po zakończeniu chemioterapii i przed rozpoczęciem radioterapii konsolidacyjnej) wynosił 90,1% (95% CI: 83; 96). Wartość PFS dla mediany obserwacji 21 miesięcy wynosiła 77,3% (95% CI: 68; 88), przy czym w podgrupach, wyższy wskaźnik odnotowano dla grupy pacjentów z cHL (88%) niż z DLBCL (72,3%). W zakresie bezpieczeństwa terapii, ogółem u 20 pacjentów wystąpiły AEs stopnia ≥ 3 ., a czterech z nich wymagało hospitalizacji. W większości przypadków udokumentowano zachowanie funkcji komorowej mięśnia sercowego do 6-miesięcznego okresu obserwacji po terapii. Jednak trzeba podkreślić, że ok. 8% badanych zmarło z powodu późnych powikłań (infekcji, udaru mózgu i nowotworów wtórnych) bezpośrednio lub pośrednio związanych z leczeniem objętym badaniem.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej (podobnie jak w przypadku poprzednich aktualizacji opracowania) jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21b do Obwieszczenia MZ. Do odnalezionych badań w niniejszej aktualizacji włączano pacjentów głównie z DLBCL oraz cHL, natomiast lista chłoniaków w Obwieszczeniu jest szersza. Należy dodać, że włączone do analizy badania pierwotne, pomijając metaanalizę Visco 2021, są dowodami niższej jakości a populacja w nich uwzględniona nie jest tożsama z populacją opisaną w ww. załączniku Obwieszczenia MZ.

Niemniej jednak wyniki przedmiotowej analizy wskazują, że NPLD dodana do schematu leczenia pacjentów z DLBCL czy cHL może istotnie wpłynąć na wzrost odpowiedzi na leczenie i wskaźników przeżycia w danej populacji, głównie osób starszych z kardiologicznymi czynnikami ryzyka. Zastosowanie NPLD w schemacie leczenia ww. grupy pacjentów nie wskazywało na istotne różnice w zakresie kardiotoksyczności lub wiązało się z nieznacznie mniejszą kardiotoksycznością w porównaniu do standardu terapii.

4. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5 lutego 2024 r., znak PLR2.4506.13.2023.2.JW (data wpływu do AOTMiT 06.02.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie ponownej oceny i stanowiska Rady Przejrzystości dla doxorubicinum liposomanum we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nowotwory u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zgodnie z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4321.16.2021 oraz aktualizację danych w nim zawartych w zakresie istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej oraz nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku aktualizacji opracowania, w dn. 30.01.2024, odnaleziono wytyczne NCCN 2024 (USA), które dotyczyły populacji z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) będącej przedmiotem wniosku. Wśród zalecanych schematów terapeutycznych, rekomendowany jest jeden z uwzględnieniem doksorubicyny liposomalnej oraz rytuksymabu, cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu (R-CDOP) jako terapia pierwszego rzutu u pacjentów z nieprawidłową czynnością lewej komory, ale i bardzo słabych pacjentów czy chorych powyżej 80 r.ż. z chorobami współistniejącymi. Wytyczne te zgodnie z danymi źródłowymi dotyczyły jednak pegylowanej doksorubicyny liposomalnej (PLD).

Wytyczne praktyki klinicznej uwzględnione w poprzedniej aktualizacji przedmiotowego opracowania (z 2021 r.) zwracały uwagę na kardiotoksyczność doksorubicyny, konieczność dostosowania leczenia do stanu pacjenta (bez konkretnego opisu leczenia u pacjentów z ryzykiem sercowo naczyniowym) oraz konieczność wykonania dodatkowych badań kardiologicznych u pacjentów, którym mają być podawane leki z grupy antracyklin. Polskie wytyczne (PTOK 2020) w zakresie DLBCL wskazywały, że w szczególności w populacji osób starszych i/lub w złym stanie ogólnym, w przypadku przeciwwskazań do zastosowania doksorubicyny (frakcja wyrzutowa < 50%, istotna choroba serca w wywiadzie) należy rozważyć zastąpienie jej innymi lekami jak np. schemat leczenia R-COMP-14 (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, niepegylowana liposomalna doksorubicyna, prednizon).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku aktualizacji (29.01.2024 r.) przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2021 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających doxorubicinum liposomanum w leczeniu nowotworów u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, odnaleziono dwa badania pierwotne (niskiej jakości, tj. prospektywne badanie kohortowe Arcari 2023 oraz jednoramienne badanie prospektywne open-label Picardi 2022) oraz jeden przegląd systematyczny z metaanalizą – Visco 2021.

Odnalezione badania dotyczyły głównie zastosowania schematu leczenia z niepegylowaną doksorubicyną liposomalną (NPLD) w populacji z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, Arcari 2023 i Visco 2021) lub typem klasycznym chłoniaka Hodgkina (cHL, Picardi 2022).

Uwzględnione w analizie badania nie zmieniły znacząco wnioskowania w stosunku do poprzedniej aktualizacji opracowania z 2021 r. Nie zaobserwowano znacznych różnic w przypadku porównania schematu leczenia z NPLD do standardu terapii, zarówno w zakresie punktów końcowych dot. odpowiedzi na leczenie czy bezpieczeństwa terapii.

W przeglądzie Visco 2021, wynik skumulowany ORR dla pacjentów z medianą wieku 69 lat wynosił 94,4% (95% CI: 86,3; 97,8%), 2-letni OS (przy wskaźniku całkowitej remisji – 75%) wynosił 85,9% (95% CI: 79,4; 90,6), co oznaczało, że przeżycie u pacjentów poddanych R-COMP było istotnie statystycznie większe ($p < 0,001$) w porównaniu z R-CHOP (tj. schematu bez NPLD), a wskaźnik PFS wynosił 77% (95% CI: 70,0%; 83,0%). Włączenie NPLD do schematu leczenia R-COMP wiązało się z mniejszą kardiotoksycznością w porównaniu do ww. standardu terapii.

Wyniki badania Arcari 2023, pomimo różnic w wyjściowej charakterystyce pacjentów leczonych schematem R-CHOP oraz schematem R-COMP, nie wskazywały różnic w zakresie OS oraz PFS. Nie zaobserwowano żadnej różnicy w występowaniu kardiotoksyczności między R-CHOP i R-COMP. Z kolei w badaniu Picardi 2022 wskaźnik całkowitej metabolicznej remisji w wyniku zastosowanego schematu leczenia z NPLD oszacowano na 89% (95% CI: 83; 96, $p = 0,0015$). Natomiast wynik PFS dla mediany obserwacji 21 miesięcy wynosił 77,3% (95% CI: 68; 88),

przy czym w podgrupach wyższy wskaźnik odnotowano dla grupy pacjentów z cHL niż z DLBCL. W zakresie bezpieczeństwa terapii, ogółem u 20 pacjentów wystąpiły AEs stopnia ≥ 3 ., a czterech z nich wymagało hospitalizacji. W większości przypadków udokumentowano zachowanie funkcji komorowej mięśnia sercowego do 6-miesięcznego okresu obserwacji po terapii.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań klinicznych spełniających kryteria włączenia dla wszystkich wskazań wymienianych w załączniku C.21b do Obwieszczenia MZ. Ponadto włączone do analizy badania pierwotne, pomijając metaanalizę Visco 2021, są dowodami niższej jakości a populacja w nich uwzględniona nie jest tożsama z populacją opisaną w ww. załączniku Obwieszczenia MZ.

5. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Arcari 2023** Arcari A, Rigacci L, Tucci A, Puccini B, Usai SV, Cavallo F, Fabbri A, Balzarotti M, Pelliccia S, Luminari S, Pennese E, Zilioli VR, Mahmoud AM, Musuraca G, Marino D, Sartori R, Botto B, Gini G, Zanni M, Hohaus S, Tarantini G, Flenghi L, Tani M, Di Rocco A, Merli M, Vallisa D, Pagani C, Nassi L, Dessì D, Ferrero S, Cencini E, Bernuzzi P, Mammi C, Marcheselli L, Tabanelli V, Spina M, Merli F. A Fondazione Italiana Linfomi cohort study of R-COMP vs R-CHOP in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023 Aug 8;7(15):4160-4169. doi: 10.1182/bloodadvances.2023009839. PMID: 37276080; PMCID: PMC10407138.
- Picardi 2022** Picardi M, Giordano C, Pugliese N, Esposito M, Fatigati M, Muriano F, Rascato MG, Della Pepa R, D'Ambrosio A, Vigliar E, Troncone G, Russo D, Mascolo M, Esposito G, Prastaro M, Esposito R, Tocchetti CG, Fonti R, Mainolfi C, Del Vecchio S, Pane F. Liposomal doxorubicin supercharge-containing front-line treatment in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma or classical Hodgkin lymphoma: Preliminary results of a single-centre phase II study. *Br J Haematol.* 2022 Sep;198(5):847-860. doi: 10.1111/bjh.18348. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35819919; PMCID: PMC9541306.
- Visco 2021** Visco C, Pregnotato F, Ferrarini I, De Marco B, Bonuomo V, Sbisà E, Fraenza C, Bernardelli A, Tanasi I, Quaglia FM, Krampera M. Efficacy of R-COMP in comparison to R-CHOP in patients with DLBCL: A systematic review and single-arm metanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Jul;163:103377. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103377. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087342.

Rekomendacje kliniczne

- NCCN 2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 1.2024 - January 18, 2024. Strona: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_b-cell.pdf (dostęp:30.01.2024).

Pozostałe publikacje

- AOTMiT DOX 2021** AOTMiT dla DOX we wskazaniach innych niż określone w ChPL raport nr: OT.4321.16.2021

6. Załączniki

6.1. Wykaz leków zawierających doxorubicinum liposomanum finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 3. Refundowane produkty lecznicze w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 18.03.2024

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	05909990213559	3580,20	3795,01	3795,01	bezpłatny	0

CHB, cena hurtowa brutto; CD, cena detaliczna; PO, poziom odpłatności; UCZ, urzędowa cena zbytu; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania

6.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: doxorubicin[Title/Abstract]	55 689
#2	Search: "Doxorubicin"[Mesh]	65 755
#3	Search: #1 or #2	86 712
#4	Search: ((nonpegylated or non-pegylated)) OR "non pegylated"	630
#5	Search: #3 and #4	152
#6	Search: Myocet[Title/Abstract]	83
#7	Search: #5 or #6	198
#8	Search: lymphom*[Title/Abstract]	214 771
#9	Search: "Lymphoma"[Mesh]	190 025
#10	Search: #8 or #9	275 747
#11	Search: #7 and #10	36
#12	Search: #7 and #10 Filters: From 2021/4/12 to 2024/3/21	3

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	doxorubicin.ab,kw,ti.	76 003
#2	exp doxorubicin/	225 624
#3	1 or 2	231 865
#4	(nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated").af.	1 059
#5	3 and 4	345
#6	myocet.af.	801
#7	5 or 6	1 025
#8	"lymphom*".ab,kw,ti.	313 880
#9	exp lymphoma/	332 930
#10	8 or 9	419 914

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	7 and 10	174
#12	limit 11 to yr="2021 – Current"	18

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 21.03.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Doxorubicin):ti,ab,kw	8 625
#2	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	5 856
#3	#1 or #2	9 777
#4	nonpegylated or non-pegylated or "non pegylated"	110
#5	#3 and #4	69
#6	("Myocet"):ti,ab,kw	65
#7	#5 or #6	111
#8	("lymphoma"):ti,ab,kw	14 201
#9	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	4 584
#10	#8 or #9	14 614
#11	#7 and #10 with Cochrane Library publication date from Apr 2021 to Apr 2024	0

6.3. Diagram PRISMA

