

**Brentuksymab vedotin (Adcetris®)
w leczeniu chłoniaka Hodgkina
i układowego chłoniaka anaplastycznego
z dużych komórek**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

Marzec 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

[REDACTED]

SAMPI RESEARCH Sp. z o. o

ul. Zbożowa 22 D, 20-827 Lublin

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Takeda Polska Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 146 A

02-305 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Takeda Polska Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 146 A

02-305 Warszawa

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	7
1 CEL ANALIZY	9
2 Populacja	10
2.1 Chłoniak Hodgkina	10
2.1.1 Definicja.....	10
2.1.2 Epidemiologia	10
2.1.3 Patogeneza i etiologia	11
2.1.4 Objawy	12
2.1.5 Diagnostyka	12
2.1.6 Przebieg choroby i rokowanie.....	13
2.1.7 Leczenie.....	14
2.1.8 Wytyczne praktyki klinicznej.....	15
2.2 Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek	21
2.2.1 Definicja.....	21
2.2.2 Epidemiologia	21
2.2.3 Patogeneza i etiologia	21
2.2.4 Objawy	22
2.2.5 Diagnostyka	22
2.2.6 Przebieg choroby i rokowanie.....	23
2.2.7 Leczenie.....	24
2.2.8 Wytyczne praktyki klinicznej.....	25
3 Interwencja – Brentuksymab vedotin	31
3.1 Wskazania.....	32
3.2 Dawkowanie.....	32
3.3 Przeciwwskazania	33
3.4 Działania niepożądane.....	33
3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin.....	35

4	Komparatory	38
5	Efekty zdrowotne	39
6	Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych	40
7	Dotychczasowe finansowanie.....	45
8	Problem decyzyjny wg PICO.....	50
	SPIS TABEL	51
	SPIS RYCIN	52
	PIŚMIENNICTWO	53

WYKAZ SKRÓTÓW

ABVD	schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
ASCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
ALK	kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>)
AP	fosfataza alkaliczna (ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
BEACOPP	schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
CD30	marker aktywacji limfocytów
CHL	klasyczny chłoniak ziarniczny (ang. <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>)
CHOEP-21	schemat chemioterapii (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon)
CHOP-21	schemat chemioterapii (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)
CHPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	cytomegalowirus (ang. <i>Cytomegalovirus</i>)
CS	stopień klinicznego zaawansowania (ang. <i>Clinical Stage</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr Virus</i>)
EMA	antygen błonowy nabłonka (ang. <i>Epithelial Membrane Antigen</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
DHAP	schemat chemioterapii (deksametazon, cisplatyna, cytarabina)
ESHAP	schemat chemioterapii (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina)
HDCT	chemioterapia wysokodawkowa (ang. <i>High-Dose Chemotherapy</i>)
HDT/ASCR	wysokodawkowa chemioterapia wspomagana autologicznym przetoczeniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>high-dose therapy/autologous stem cell rescue</i>)

HHV	ludzki herpesvirus (ang. <i>Human Herpesvirus</i>)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HL	chłoniak Hodgkina (ang. <i>Hodgkin's Lymphoma</i>)
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HTLV	ludzki retrowirus T-limfocytotropowy (ang. <i>Human T-lymphotropic Virus</i>)
ICE	schemat chemioterapii (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; w Polsce znany jako ECI)
IFRT	radioterapia ognisk zajętych przez chorobę (ang. <i>Involved Field Radiation Therapy</i>)
LDH	dyhydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
MTR	współczynnik śródpiersiowo–piersiowy (ang. <i>Mediastinum-Thoracic Ratio</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHL	chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
NK	naturalne komórki cytotoksyczne (ang. <i>Natural Cytotoxic cells</i>)
NLPHL	węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (ang. <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma</i>)
OB	Odczyn Biernackiego (opad czerwonych krwinek)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i>)
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
sALCL	układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. <i>systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Chłoniak Hodgkina

2.1.1 Definicja

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL), nazywany inaczej ziarnicą złośliwą, to choroba nowotworowa dotycząca tkanki limfoidalnej. Cechuje się występowaniem komórek Reed-Sternberga oraz komórek Hodgkina, otoczonych komórkami odczynowymi. Schorzenie rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się przez ciągłość na inne węzły chłonne.

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżnia się następujące typy histopatologiczne chłoniaka Hodgkina:

- węzłowy z przewagą limfocytów ± rozrost rozlany (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*);
- klasyczny chłoniak ziarniczny (CHL, *classical Hodgkin lymphoma*):
 - ze stwardnieniem guzkowym (stopnie 1 i 2) (NSHL, *nodular sclerosis HL*),
 - bogaty w limfocyty (LRCHL, *lymphocyte rich classic HL*),
 - mieszanokomórkowy (MCHL, *mixed cellularity HL*),
 - zubożony w limfocyty (LDHL, *lymphocyte depleted HL*).

2.1.2 Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina jest stosunkowo rzadkim schorzeniem onkologicznym. Szacuje się, że na świecie w ciągu roku odnotowuje się ok. 40 tys. zachorowań u mężczyzn i około 27 tys. zachorowań u kobiet.¹ Częstość występowania wynosi 2/100 000 osób.²

Chłoniak Hodgkina występuje nieco częściej wśród mężczyzn; w zależności od regionu wskaźnik mężczyźni/kobiety wynosi 1,5-2. HL stanowi zaledwie 0,5% zachorowań na nowotwory złośliwe i 0,4% zgonów oraz około 10% zachorowań na chłoniaki w krajach rozwiniętych.

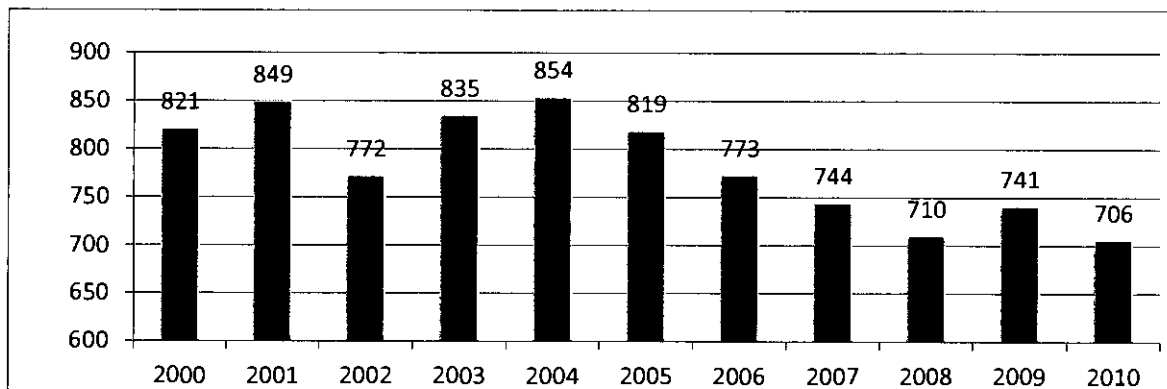
W krajach wysoko rozwiniętych najwięcej zachorowań występuje między 25. i 30. oraz 50. i 55. rokiem życia. W krajach nisko rozwiniętych ogólna zachorowalność jest niższa i nie wykazuje korelacji z wiekiem chorych, a także występuje więcej zachorowań u dzieci płci męskiej i młodocianych poniżej 15. roku życia.¹

W Polsce rocznie odnotowuje się 600-1000 nowych zachorowań na HL, co stanowi ok. 15% wszystkich chłoniaków i ok. 0,7% wszystkich nowotworów. W 2010 roku zanotowano 343 zachorowania u mężczyzn i 363 u kobiet, a liczba zgonów z tego powodu wynosiła 111 u mężczyzn i 110 u kobiet. Zapadalność na chłoniaka Hodgkina oraz liczbę

zgonów spowodowanych tą chorobą w Polsce w latach 2000-2010 przedstawiono na rycinach poniżej.

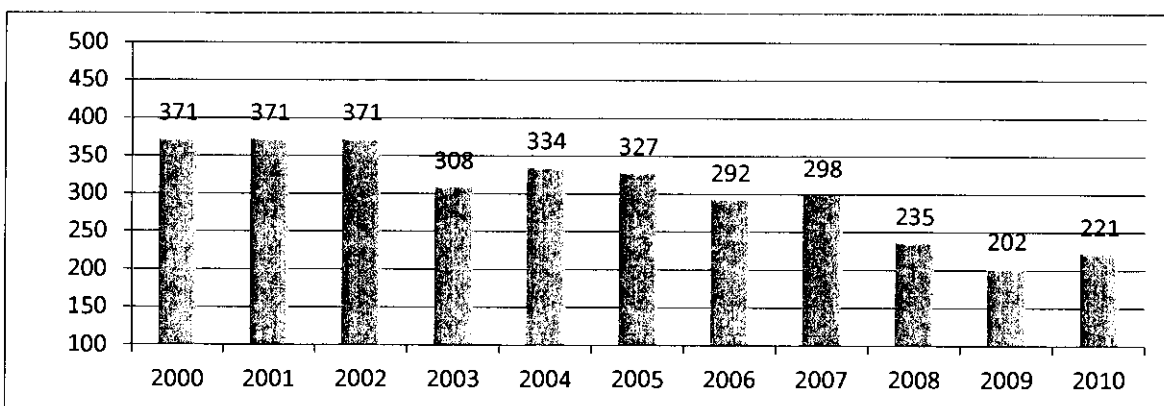
Ryc. 1

Liczba zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C.81.) w Polsce w latach 2000-2010. (źródło: dane Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/>).



Ryc. 2

Liczba zgonów spowodowanych chłoniakiem Hodgkina (ICD-10 C.81.) w Polsce w latach 2000-2010. (źródło: dane Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/>).



2.1.3 Patogeneza i etiologia

Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.:

- zakażenia wirusowe: EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV;
- promieniowanie jonizujące;
- immunosupresję;
- predyspozycję genetyczną.

Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu w HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu *p53* na wzrost komórek.²

2.1.4 Objawy

Objawem występującym u ok. 95% chorych jest powiększenie węzłów chłonnych. Najczęściej zajęte są węzły powyżej przepony: szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%); rzadziej poniżej przepony (10%): pachwinowe i zaotrzewnowe. Węzły są niebolesne, a ich powiększenie się nie cofa. Objawami wynikającymi z zajęcia węzłów chłonnych są m.in.: duszność, kaszel, dyskomfort w jamie brzusznej, trudności w oddawaniu moczu.

U około 30% chorych występują objawy nieswoiste (tzw. objawy B):

- utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ utrzymująca się przez więcej niż 2 tygodnie nie wynikająca z zakażenia,
- wzmożona potliwość w nocy nie wynikająca z zakażenia.

W przebiegu choroby obserwuje się również znaczne osłabienie, nadmierną męczliwość, świąd skóry, nietolerancję alkoholu, powiększenie śledziony, powiększenie wątroby oraz zmiany ziarnicze poza układem chłonnym.²

2.1.5 Diagnostyka

Podstawą rozpoznania chłoniaka ziarniczego jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki. Komórki Reed'a-Stenberga'a klasycznego chłoniaka Hodgkina w większości przypadków wykazują ekspresję antygenów CD15 i CD30, natomiast nie wykazują ekspresji CD3 i CD45. CD20 jest wykrywalne w ok. 40% przypadków. Barwienie immunologiczne należy przeprowadzić dla CD3, CD15, CD20, CD30 i CD45. Komórki typu węzłowego chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów (NLPHL) wykazują ekspresję CD20 i CD45, natomiast nie wykazują ekspresji CD15, a CD30 jest wykrywane rzadko. W diagnostyce NLPHL należy oznaczyć CD3, CD15, CD20, CD21, CD30 i CD57.

Badaniami pomocniczymi w diagnostyce choroby są:

- morfologia krwi obwodowej pod kątem występowania: neutrocytozy, eozynofilii, limfocytopenii, małopłytkowości lub niedokrwistości;
- morfologia szpiku (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja);
- inne badania laboratoryjne (wzrost aktywności LDH w surowicy i aktywności fosfatazy zasadowej, przyśpieszenie OB, hipergammaglobulinemia, zmniejszenie stężenia albuminy i zwiększenia stężenia β_2 -mikroglobuliny w osoczu);
- badania obrazowe.²

Ocena szpiku powinna być jednym z pierwszych badań, jeśli występuje znaczne prawdopodobieństwo zajęcia szpiku procesem zarnicznym. Do sytuacji tych zaliczamy: obecność objawów ogólnych (kategoria „B”), niewyjaśnioną niedokrwistość, leukopenię i małopłytkowość, występowanie bólu kości i zmian w obrazie radiologicznym lub scyntygraficznym, współistnienie hiperkalcemii i podwyższonego AP. Poza tym badanie

szpiku należy wykonywać zawsze u chorych w stopniach IIB-IV, szczególnie z zajętych węzłami chłonnymi zaotrzewnowymi i śledzioną, a także w przypadku inwazji naczyń krwionośnych w obrazie histologicznym tkanek badanych oraz przy każdym nawrocie choroby.

Kolejnym etapem w diagnostyce HL jest ocena stopnia zaawansowania choroby. Powszechnie przyjęta jest klasyfikacja z Ann Arbor z 1971 roku (Tab. 1).

Tab. 1
Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina (Ann Arbor 1971).1

Stopień zaawansowania	Definicja
CS I	zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozalimfatycznego (I E)
CS II	zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i jednej lub więcej grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (II E)
CS III	zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu, pozalimfatycznego (III E) lub zajęcie śledziony (III S), lub zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony (III SE)
CS IV	rozsiarne zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych Uwaga: zajęcie szpiku lub wątroby zawsze daje IV stopień zaawansowania

2.1.6 Przebieg choroby i rokowanie

We wczesnym okresie choroby (I i II stopień zaawansowania) u większości chorych (90%) rozprzestrzenienie się procesu ziarniczego z ogniska pierwotnego odbywa się przez ciągłość na przyległe okolice węzłowe. Zwykle w późniejszym okresie choroby dochodzi do rozsiewu drogą krwi i występowania zmian w odległych strukturach limfatycznych i narządach wewnętrznych (np. śledzioną, wątrobą, szpik, kości, OUN).³

Pewne rokownicze wnioski wobec chłoniaka Hodgkina można wyciągnąć na podstawie oszacowanego stopnia zaawansowania choroby (Ann Arbor, Tab. 1). Według 4-stopniowej klasyfikacji zaawansowania choroby, uwzględniającej lokalizację zmian nowotworowych oraz zajęcie poszczególnych narządów, stopień I jest najmniej niebezpieczny, natomiast stopień IV ma najgorsze rokowania.

Dodatkowo o rokowaniu decyduje występowanie czynników prognostycznych. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w przebiegu chłoniaka Hodgkina są:

- rozległe zmiany w śródpiersiu (MTR powyżej 1/3 wymiaru poprzecznego klatki piersiowej) lub zmiana guzowata w innej lokalizacji o średnicy wynoszącej 10 cm lub więcej,

- objawy ogólne (cecha „B”),
- zajęcie chorobą 3 lub więcej okolic anatomicznych,
- wartość OB powyżej 50 przy braku objawów ogólnych ziarnicy lub powyżej 30 przy współistnieniu objawów ogólnych,
- lokalizacja pozalimfatyczna (cecha „E”),
- wiek 45 lub więcej lat,
- płeć męska.¹

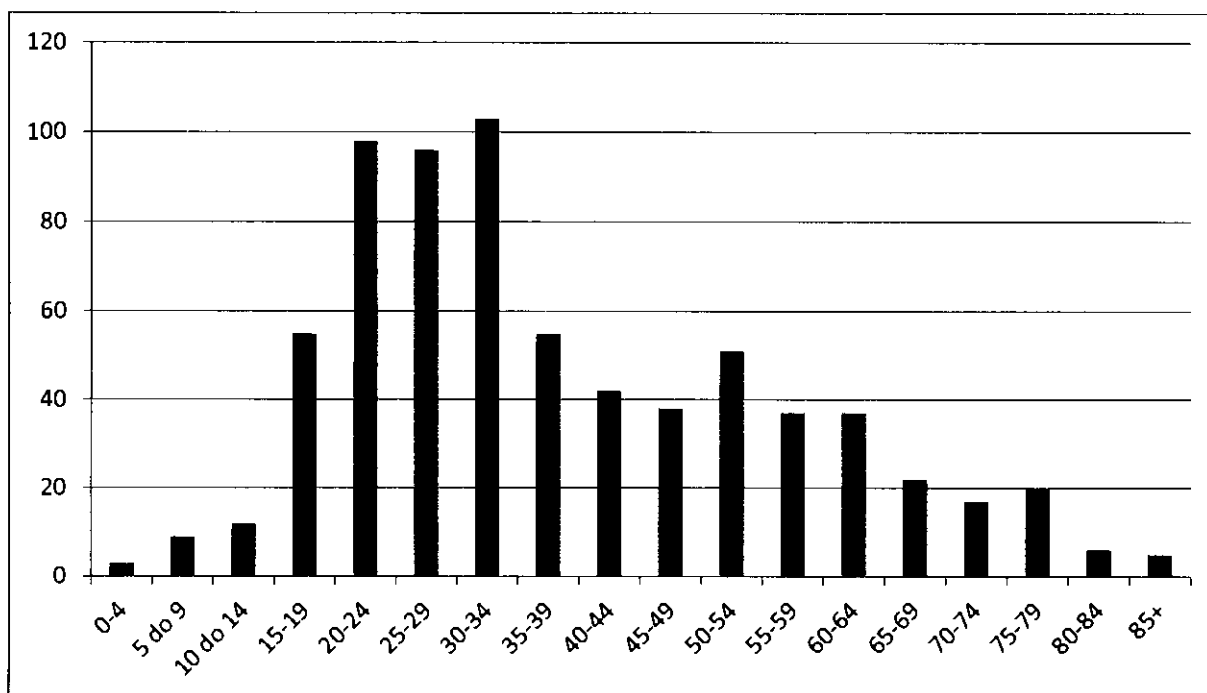
Niskie ryzyko rokownicze przyjmuje się przy współistnieniu 0-2 powyższych czynników, natomiast obecność 3-7 czynników oznacza wysokie ryzyko. Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływa na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10%.

2.1.7 Obciążenie chorobą

Chłoniak Hodgkina jest chorobą dotykającą głównie ludzi młodych – w 3. i 4. dekadzie życia (patrz rycina poniżej). Z tego względu wiążą się z nim wysokie koszty społeczne, m.in. koszty utraconych zarobków. Skuteczna terapia może umożliwić choremu powrót do normalnej aktywności, w tym aktywności zawodowej, opłacanie składek i podatków.

Ryc. 3

Struktura wiekowa populacji z nowo zdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina w Polsce (dane KRN za 2010 rok).



2.1.8 Leczenie

Według aktualnych wytycznych, opisanych w rozdziale 2.1.9, metodami terapeutycznymi w pierwotnym chłoniaku Hodgkina są: leczenie skojarzone (chemioterapia + radiote-

rapia) oraz radykalna chemioterapia. Metodę terapeutyczną dopiera się odpowiednio do stopnia zaawansowania choroby.

Leczenie skojarzone stosuje się u chorych we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania oraz u chorych w późnych stopniach zaawansowania ze zmianami resztkowymi po chemioterapii lub w razie pierwotnie dużej masy guza. Radioterapia w tych przypadkach dotyczy ognisk zajętych przez chorobę (IFRT). Radykalną chemioterapię stosuje się w bardziej zaawansowanych stadiach choroby (CS III – IV).

Podstawowym programem w leczeniu chłoniaka Hodgkina I-II stopnia zaawansowania jest schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) lub Stanford V (doksorubicyna, winblastyna, mechloreتامina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon) w połączeniu z IFRT. U pacjentów poniżej 60 roku życia, którzy kwalifikują się do intensywniejszego leczenia rekomenduje się dwa cykle BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) z zwiększającymi się dawkami leków, a następnie 2 cykle ABVD w połączeniu z 30 Gy IFRT. W przypadku wyższego stopnia zaawansowania choroby zalecana jest dłuższa chemioterapia ABVD, Stanford V lub BEACOPP (u pacjentów o dużym ryzyku nawrotu choroby). Kwalifikacja do radykalnej chemioterapii nie wyklucza możliwości zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji po chemioterapii.

W przypadkach niepowodzenia leczenia pierwszego rzutu należy zastosować program chemioterapii złożony z leków o innym mechanizmie działania niż we wcześniejszym schemacie leczenia, wykorzystać tę chemioterapię do mobilizacji komórek krwiotwórczych i ich pobrania z krwi obwodowej, a następnie dokonać ich przetoczenia. Można również zastosować radioterapię lub chemioterapię na bazie schematów niewykorzystanych w leczeniu pierwszego rzutu.

U pacjentów z szybko rozwijającą się chorobą po chemioterapii wysokodawkowej wspomaganą transplantacją komórek macierzystych lub przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach opcją terapeutyczną może być brentuksymab vedotin.

W przypadkach choroby chemoopornej, a także nawrotowej po autotransplantacji jedyną rekomendowaną metodą leczenia jest allotransplantacja.

2.1.9 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu chłoniaka Hodgkina przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Wnioski płynące z odnalezionych wytycznych przedstawiono poniżej.

2.1.9.1 Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), 20113

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Onkologicznego dotyczące leczenia pierwotnego chłoniaka Hodgkina w praktyce klinicznej (poza zakresem badań klinicznych) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 2

Rekomendacje PTO dotyczące leczenia pierwotnego chłoniaka Hodgkina w praktyce klinicznej, 2011 r.

Grupa chorych	Stopień zaawansowania	Sposób postępowania
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie korzystne	CS I–IIA Brak niekorzystnych czynników rokowniczych	2–4 ABVD + IFRT (20–36 Gy/T)
Wczesne stadium zaawansowania Rokowanie niekorzystne	CS IA/B i IIA Brak niekorzystnych czynników rokowniczych	4–6 ABVD + IFRT (20–36 Gy/T)
Późne stadium zaawansowania	CS IIB — niekorzystne czynniki rokownicze CS IIIA/B CS IVA/B	6–8 ABVD* + IFRT (20–36 Gy/T) na zmiany resztkowe lub okolice pierwotnie dużej masy guza
* W wielu ośrodkach na świecie stosuje się obecnie rutynowo 8 kursów chemioterapii według programu BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, dokсорubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) dla chorych < 60. rż. bez radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają objętości 2,5 cm lub w przypadku prawidłowego wyniku PET.		
Wyjaśnienie skrótów: CS (ang. <i>clinical stage</i>) — stopień klinicznego zaawansowania ABVD - schemat chemioterapii (dokсорubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) IFRT (ang. <i>involved field radiation therapy</i>) - radioterapia ognisk zajętych przez chorobę		

W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszego rzutu konieczne jest weryfikacja histopatologiczna i ponowne wykonanie badań w celu określenia zasięgu choroby. Należy dążyć do zaplanowania leczenia maksymalnie radykalnego, szczególnie w przypadkach pierwszego i wczesnego nawrotu. Rekomendacje dotyczące II linii leczenia w chłoniaku Hodgkina przedstawiono w Tab. 3.

W ramach chemioterapii poprzedzającej procedurę transplantacyjną stosuje się najczęściej schematy: DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina w wysokich dawkach), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd, w Polsce znany jako ECI), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina w wysokich dawkach). W nawrotach występujących po okresie dłuższym niż 1,5 roku od pierwszego leczenia można ponownie rozważyć wykorzystanie schematu stosowanego pierwotnie.

W przypadkach choroby chemoopornej, a także nawrotowej po autotransplantacji jedyną skuteczną metodą wyleczenia jest allotransplantacja, najlepiej od rodzeństwa identycznego w zakresie antygenów HLA.

Tab. 3

Rekomendacje PTO dotyczące sposobu postępowania w pierwotnej oporności na leczenie i w nawrotach chłoniaka Hodgkina, 2011 r.

Sytuacja kliniczna	Zalecany sposób postępowania
Pierwotna progresja ziarnicy Oporność na leczenie pierwszej linii	HDCT + ASCT
Wczesny lub późny nawrót	HDCT + ASCT poprzedzony ECI do mobilizacji komórek krwiotwórczych
Nawrót po radykalnej radioterapii zastosowanej w pierwszej linii leczenia	6–8 cykli ABVD
Nawrót miejscowy (ograniczony) dotyczący węzłów chłonnych; chorzy CS I-II bez objawów ogólnych i bez uprzednio stosowanej radioterapii	Radioterapia ratunkowa
Wyjaśnienie skrótów: HDCT (ang. <i>High-Dose Chemotherapy</i>) – chemioterapia wysokodawkowa ASCT (ang. <i>Autologous Stem Cell Transplant</i>) – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych ICE=ECI – schemat chemioterapii (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)	

2.1.9.2 National Comprehensive Cancer Network, NCCN⁴

Wytyczne NCCN dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina przedstawiono w Tab. 4. Rodzaj terapii jest uzależniony od typu HL oraz stopnia zaawansowania choroby.

Tab. 4
Rekomendacje NCCN dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina, 2012 rok.

Stopień zaawansowania choroby	Sposób postępowania
Klasyczny chłoniak Hodgkin, CHL	
IA-IIA	ABVD + 20-30 Gy IFRT, Stanford V chemioterapia + 30 Gy IFRT, wyłącznie chemioterapia ABVD; Pacjenci, którzy nie mogą zostać poddani chemioterapii ze względu na występujące przeciwwskazania mogą być leczeni wyłącznie RT.
I-II z niekorzystnymi czynnikami rokowniczym	ABVD + 20-30 Gy IFRT, Stanford V chemioterapia + 30 Gy IFRT.
III-IV	ABVD lub Stanford V chemioterapia, BEACOPP (4 cykle) może być rozważona u pacjentów o dużym ryzyku nawrotu choroby z wynikiem MIP \geq 4.
Węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (NLPHL)	
IA-IIA	IFRT (30-36 Gy)
IB-IIIB III-IV	chemioterapia \pm IFRT, rytuksymab (w monoterapii lub w wielolekowej chemioterapii) \pm IFRT.
Postępujące/nawrotowe postaci chłoniaka Hodgkina	
HDT/ASCR jako najlepsza opcja terapeutyczna u pacjentów w szybko rozwijającą się lub nawrotową postacią HL; Terapia drugiego rzutu (RT lub chemioterapia w standardowych dawkach \pm RT) może być zastosowana przed HDT/ASCR; Brentuksymab vedotin może być stosowany u pacjentów z szybko rozwijającą się chorobą po HDT/ASCR lub przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach.	
<u>Wyjaśnienie skrótów:</u> CS (ang. <i>clinical stage</i>) - stopień klinicznego zaawansowania ABVD - schemat chemioterapii (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) IFRT (ang. <i>involved field radiation therapy</i>) - radioterapia ognisk zajętych przez chorobę Stanford V chemioterapia (doksorubicyna, winblastyna, mechlorektamina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon) BEACOPP - schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) HDT/ASCR (ang. <i>high-dose therapy/autologous stem cell rescue</i>) - wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przetoczeniem krwiotwórczych komórek macierzystych	

2.1.9.3 European Society for Medical Oncology, ESMO⁵

Wytyczne ESMO dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina, z podziałem na typ choroby oraz stopień zaawansowania, przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5
Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina, 2011 rok.

Stopień zaawansowania choroby	Sposób postępowania
Klasyczny chłoniak Hodgkin, CHL	
CS I-II bez niekorzystnych czynników rokowniczych	leczenie skojarzone składające się z krótkiej chemioterapii a następnie radioterapii (2-3 cykle ABVD + 20-30 Gy IFRT)
CS I-II z co najmniej 1 niekorzystnym czynnikiem rokowniczym	4 cykle ABVD + 30 Gy IFRT U pacjentów poniżej 60 roku życia, którzy kwalifikują się do intensywniejszego leczenia rekomenduje się dwa cykle BE-ACOPP z zwiększającymi się dawkami leków, a następnie 2 cykle ABVD + 30 Gy IFRT
CS III-IV	HL o dużym stopniu zaawansowania leczy się wyłącznie chemioterapią. Stosowanie radioterapii jest ograniczone dla pacjentów mających duże resztkowe masy po chemioterapii. 6-8 cykli ABVD lub 8 cykli BEACOPP z zwiększającymi się dawkami leków (BEACOPP tylko u pacjentów przed 60. rokiem życia) W przypadku występowania zmian resztkowych >1,5 cm należy zastosować radioterapię 30 Gy.
Węzłowy chłoniak Hodgkina z przewagą limfocytów (NLPHL)	
CS IA (bez czynników ryzyka)	wyłącznie IFRT 30 Gy
Inne stopnie zaawansowania	Schemat leczenia jak dla CHL
Postać nawrotowa HL	
U pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie HL można rozważyć zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Do ograniczenia rozprzestrzenienia się nowotworu oraz do mobilizacji komórek krwiotwórczych przed pobraniem do transplantacji stosuje się schematy chemioterapii: DHAP, IGEV, ICE.	
Wyjaśnienie skrótów: CS (ang. <i>clinical stage</i>) - stopień klinicznego zaawansowania ABVD – schemat chemioterapii (adiramycyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) IFRT (ang. <i>involved field radiation therapy</i>) - radioterapia ognisk zajętych przez chorobę Stanford V chemioterapia (doksorubicyna, winblastyna, mechloretramina, etopozyd, winkrystyna, bleomycyna, prednizon) BEACOPP - schemat chemioterapii (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon)	

2.1.9.4 Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Haematology i Italian Group for Bone Marrow Transplantation⁶

Wytyczne przygotowane przez Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Haematology i Italian Group for Bone Marrow Transplantation w 2009 roku rekomendują stosowanie u pacjentów w niskim stopniu zaawansowania HL i korzystnym rokowaniu 3-4 cykli chemioterapii ABVD (adiramycyna, bleomycyna, winblastyna, daskarbazylna), a następnie radioterapię pól zajętych przez chorobę o dawce 30 Gy. Natomiast pacjenci w niskim stopniu zaawansowania choroby, lecz o niekorzystnym rokowaniu powinni otrzymać 4-6 cykli chemioterapii ABVD, a następnie radioterapię pól zajętych przez chorobę o dawce 30 Gy + 6 Gy na masę guza. W przypadku dużego zaawansowania choroby leczeniem pierwszego rzutu jest 6-8 cykli chemioterapii ABVD. Pacjenci bez początkowej dużej masy guza, którzy osiągnęli CR (ang. *complete response*) stosując chemioterapię zawierającą antracykliny nie powinni otrzymywać adiuwantowej radioterapii.

Pacjenci poniżej 60-65 r.ż., z oporną na leczenie lub nawrotową postacią HL zgodnie z wytycznymi powinni otrzymać leczenie drugiego rzutu do usunięcia części masy guza, a następnie chemioterapię wysokodawkową wspomaganą infuzją autologicznych komórek macierzystych ze szpiku kostnego lub krwi obwodowej, ASCT. Rekomendowanymi terapiami II rzutu są: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) lub inna chemioterapia zawierająca ifosfamid i/lub cytarabinę. Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych jest zalecany u pacjentów z nawrotem HL po przeszczepie autologicznym, opornych na 1-2 linie terapii lub z wczesnymi nawrotami, u których nie udało się zebrać odpowiedniej ilości autologicznych komórek macierzystych z krwi obwodowej lub szpiku kostnego. Radioterapia w przypadku nawrotowych postaci HL może być rozważona w celu ograniczenia zmian resztkowych w węzłach u pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową po 6-8 cyklach chemioterapii lub ze zmianami resztkowymi w węzłach po ASCT.

2.2 Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

2.2.1 Definicja

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (sALCL, *systemic anaplastic large cell lymphoma*) to rzadki, nieziarniczny nowotwór układu chłonnego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) należący do chłoniaków z obwodowych limfocytów T/NK. Wyróżnia się dwa rodzaje sALCL o odmiennych cechach klinicznych: ALK+ i ALK-.⁷ Typ ALK-dodatni oznacza występowanie w komórkach nowotworowych zaburzeń genetycznych w obrębie genu odpowiedzialnego za produkcję białka ALK (kinaza chłoniaka anaplastycznego).

Oprócz postaci układowej chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, wyróżnia się również postać skórą (C-ALCL, ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) o odmiennych cechach klinicznych.

2.2.2 Epidemiologia

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek stanowi około 3% chłoniaków niehodgkinowskich u dorosłych i około 10–20% u dzieci.⁸ Układowy chłoniak ALK+ najczęściej występuje u osób przed 30 rokiem życia (M:K = 1,5:1), natomiast ALCL ALK- najczęściej występuje pomiędzy 40. a 65. rokiem życia, nieznacznie częściej u mężczyzn (M:F = 1,5:1).⁸

Zgodnie z opracowaniem International T-cell Lymphoma Project (ITLP), w którym oceniono 1314 pacjentów z 22 ośrodków na świecie (Północna Ameryka, Europa, Azja) ALCL ALK+ stanowi 6,6% wszystkich chłoniaków na świecie, a ALCL ALK- stanowi 5,5%. Mediana wieku zdiagnozowania na układowego chłoniaka ALK+ wynosiła 34 lata, a na ALCL ALK- wynosiła 58 lat.⁹

2.2.3 Patogeneza i etiologia

Etiologia sALCL tak jak większości chłoniaków nieziarnicznych (NHL) nie jest do końca znana. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą:

- czynniki środowiskowe;
- zakażenia wirusowe: HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV;
- zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne;
- stany upośledzonej odporności, wrodzone lub nabyte;
- chemioterapia;
- predyspozycja genetyczna.

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów polegają na wystąpieniu nietabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji ekspresji onkogenów lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych.²

Komórki układowego chłoniaka ALK+ wywodzą się najprawdopodobniej z dojrzałych, cytotoksycznych limfocytów T, są ALK+, CD30+, CD25+, w większości wykazują ekspresję EMA i części antygenów limfocytów T (najczęściej CD2, CD4 i CD5). W większości przypadków komórek ALCL ALK+ można stwierdzić ekspresję białek cytotoksycznych (granzym B, perforyna, TIA1) oraz klonalną rearanżację genów receptora limfocytów T (TCR, *T-cell receptor*). Charakterystyczną cechą układowego chłoniaka ALK+ są zaburzenia genetyczne, angażujące gen kinazy tyrozynowej ALK. Gen ALK koduje receptor z aktywnością kinazy tyrozynowej należący do rodziny receptorów dla insuliny, u ludzi ulegający ekspresji w warunkach fizjologicznych po urodzeniu jedynie w niektórych komórkach nerwowych w mózgu.**Error! Bookmark not defined.**¹⁰

Komórki chłoniaka systemowego ALK- wywodzące się najprawdopodobniej z dojrzałych, cytotoksycznych limfocytów T są CD30+, w ponad połowie przypadków wykazują ekspresję markerów limfocytów T, najczęściej CD2, CD3 i CD4. Często stwierdza się także obecność cytotoksycznych protein (granzym B, perforyna, TIA1), mniejszość wykazuje ekspresję EMA.⁸

2.2.4 Objawy

Pierwszym objawem chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek jest zazwyczaj niebolesny obrzęk szyi, pach lub pachwin, spowodowany powiększeniem węzłów chłonnych. Zazwyczaj zajęta jest więcej niż jedna grupa węzłów.¹¹ Oprócz węzłów chłonnych dochodzi również do zajęcia skóry, kości i tkanek miękkich, płuc i wątroby. Do rzadkości należy zajęcie szpiku i krwi obwodowej.² Inne objawy mogą obejmować: brak apetytu i zmęczenie. Niekiedy występują objawy takie jak poty nocne, wysoka gorączka z niewyjaśnionych przyczyn oraz utrata masy ciała. Są to tzw. objawy ogólne, systemowe, przy rozpoznaniu oznaczane literą B.

W przypadku dwóch typów układowego anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek objawy choroby są podobne, jednakże typ ALCL ALK- cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym.

2.2.5 Diagnostyka

Podstawą rozpoznania chłoniaków jest badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Diagnostyka podtypu chłoniaka opiera się na badaniu immunofenotypowym z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, pomocna bywa również cytometria przepływowa, cytogenetyka i badania molekularne. Klonalność komórek potwierdza obecność rearanżacji genu dla receptora T komórkowego (TCR) wykonane badaniem PCR.¹ Cechy immunofenotypowe sALCL poddawane diagnostyce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 6
Cechy immunofenotypowe podtypów układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL).1

Typ	CD3	CD5	CD4	CD8	CD25	CD30	TCR
ALK+	+	+	-	-	+	+	αβ
ALK-	-	-	+	+	+	+	αβ

Dodatkowo rozpoznanie chłoniaka musi być uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby według Ann Arbor (Tab. 1, strona 13) oraz identyfikację pozostałych parametrów kliniczno-biologicznych wpływających na przebieg choroby. Wymagane są badania krwi: morfologia z rozmazem, badania biochemiczne ze szczególnym uwzględnieniem LDH, Beta2 mikroglobuliny, parametrów funkcji nerek i wątroby.¹

2.2.6 Przebieg choroby i rokowanie

Układowy chłoniak z dużych komórek anaplastycznych cechuje się agresywnym i szybko postępującym przebiegiem klinicznym. Początkowo zmiany nowotworowe występują na tułowi, głowie, szyi, w pachwinach, brzuchu, OUN i skórze. Wraz z rozwojem choroby może dojść do powstania wtórnych zmian nowotworowych na skórze, w jelitach, mięśniach, mózgu, jądrach, migdałkach i kościach.¹²

W przypadku systemowego chłoniaka ALK+ rokowanie jest dobre, z 5-letnim okresem bez niepowodzenia i 5-letnim przeżyciem całkowitym u odpowiednio 60% i 70% pacjentów.¹³ Natomiast rokowanie u pacjentów z systemowym chłoniakiem ALK- jest znacznie gorsze niż u chorych z ALCL ALK+. Wprawdzie odsetek odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu jest dość wysoki (ok. 76%), to 5-letni odsetek chorych bez niepowodzenia wynosi 36%, a 5-letnie przeżycie całkowite 49%.¹³

Zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka dla chłoniaków T/NK komórkowych są: wiek, LDH, zajęcie szpiku, stan sprawności. Na podstawie tych czynników ryzyka powstały cztery grupy ryzyka: 0, 1, 2 lub >3 czynników. 5-letnie przeżycia dla tych grup wynoszą odpowiednio 62%, 53%, 33%, 18%.¹⁴

Rokownicze w przypadku chłoniaków nieziarnicznych można oszacować również na podstawie stopnia zaawansowania choroby (Ann Arbor, Tab. 1, strona 13) oraz Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (MIP, Tab. 7).

Tab. 7
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (MIP) chłoniaków nieziarnicznych.¹⁵

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat vs. > 60 lat
Stan ogólny chorego według kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka według skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs. > 1
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	≤ normy vs. > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośredniego małego	2
Pośredniego dużego	3
Dużego	≥ 4
MIP chłoniaków nieziarnicznych dla chorych ≤ 60. roku życia	
Stan ogólny chorego według kryteriów ECOG	< 2 vs. ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka według skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	≤ normy vs. > normy
Grupa ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≤ 2

2.2.7 Leczenie

Według aktualnych wytycznych opisanych w rozdziale 2.2.8 najczęściej stosowaną metodą leczenia sALCL jest chemioterapia oraz radioterapia. Dobór leków w chemioterapii oraz ewentualne zastosowanie radioterapii uzależnione jest od stopnia zaawansowania choroby, typu nowotworu oraz odpowiedzi na wcześniej zastosowane leczenie. U pacjentów z nawrotem choroby po terapii I lub II rzutu oraz u osób opornych na leczenie I lub II rzutu stosuje się chemioterapię wysokodawkową w połączeniu z przeszczepem

komórek macierzystych. Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (komórki pochodzą od osoby nie będącej bliźniakiem homozygotycznym w stosunku do biorcy) jest rzadko stosowany nawet u osób z nawracającym/opornym na leczenie nowotorem. Natomiast autologiczny przeszczep komórek macierzystych (komórki macierzyste pacjenta) może być stosowany w połączeniu z chemioterapią i/ lub radioterapią po zastosowaniu wcześniejszego leczenia. U pacjentów z opornym na leczenie lub nawracającym sALCL często stosuje się leczenie paliatywne.

2.2.8 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w leczeniu układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL) przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Wnioski płynące z odnalezionych wytycznych przedstawiono poniżej.

2.2.8.1 Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), 2011¹⁵

Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek należy do nowotworów chemiowrażliwych. Polskie Towarzystwo Onkologiczne rekomenduje zastosowanie leczenia cytostaticznego, zgodnie z protokołami dla chłoniaków agresywnych (Tab. 8). U chorych z 3-5 obciążającymi czynnikami rokowniczymi według MIP (Tab. 7, strona 24), zwłaszcza z podtypem ALCL ALK- należy rozważyć przeprowadzenie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT).

Tab. 8
Rekomendacje PTO dotyczące leczenia chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek, 2011 r.

Chemio-/immunoterapia	Dawka, metoda podania, dni
Najczęściej stosowane cykle chemioterapii pierwszego rzutu	
CHOP (CHVP): <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • Doksorubicyna • Winkrystyna • Prednizon 	750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1.-5.
CHOEP: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • Doksorubicyna • Winkrystyna • Etopozyd • Prednizon 	750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 3.-5. 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1.-5.

Chemio-/immunoterapia	Dawka, metoda podania, dni
CNOP: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • Mitoksantron • Winkrystyna • Prednizon 	750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 12 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1.-5.
ACVBP: <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • Doksorubicyna • Windezyzna • Bleomycyna • Prednizon 	1200 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 2 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 5. 10 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 5. 60 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. i 5.
HYPER-CVAD (cykl 1. i 3.): <ul style="list-style-type: none"> • Cyklofosfamid • Doksorubicyna • Winkrystyna • Deksametazon MA (cykl 2. i 4.): <ul style="list-style-type: none"> • Metotreksat • Cytarabina 	300 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-3. 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 4.-5. 2 mg <i>i.v.</i> dzień 4. 40 mg <i>i.v.</i> dzień 1.-4. i 11.-14. 1000 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. 3000 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 2.-3.
Cykle chemioterapii w kolejnych liniach leczenia, w tym do mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych	
ICE: <ul style="list-style-type: none"> • Etopozyd • Karboplatyna • Ifosfamid 	100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-3. maks. 800 mg <i>i.v.</i> dzień 2. 5000 mg/m ² <i>i.v.</i> (24-godzinny wlew) dzień 2.
IVE: <ul style="list-style-type: none"> • Ifosfamid • Etopozyd • Epirubicyna 	3000 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-3. 200 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-3. 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.
DHAP: <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon • Cytarabina • Cisplatyna 	40 mg <i>i.v.</i> dzień 1.-4. 2000 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 2. 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.

Chemio-/immunoterapia	Dawka, metoda podania, dni
ESHAP: <ul style="list-style-type: none"> • Etopozyd • Metylprednizolon • Cytarabina • Cisplatyna 	60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-4. 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-4. 2000 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 5. 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1.-4.
Dexa-BEAM: <ul style="list-style-type: none"> • Deksametazon • Karmustyna (BCNU) • Etopozyd • Cytarabina • Melfalan 	8 mg <i>p.o.</i> dzień 1.-10. 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 2. 75–150 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 4.-7. 100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 4.-7. 20 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 3.
Anty-CD52	30 mg <i>i.v.</i> dzień 1.,3. i 6.

2.2.8.2 National Comprehensive Cancer Network, NCCN¹⁶

Wytyczne NCCN dotyczące schematu leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek przedstawiono w Tab. 9. Dobór terapii jest uzależniony od typu ALCL oraz stopnia zaawansowania choroby.

Rekomendowaną chemioterapią pierwszej linii w leczeniu ALCL ALK+ jest CHOP-21 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub CHOEP-21 (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon). Natomiast w pierwszej linii leczenia ALCL ALK- rekomendowanymi chemioterapiami są CHOEP, CHOP-14, CHOP-2, CHOP a następnie ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) lub IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna), EPOCH w dostosowanych dawkach (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) oraz HYPER-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon).

U wszystkich pacjentów, oprócz chorych na ALCL ALK+ będącego w remisji, należy rozważyć chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych.

U kandydatów do przeszczepu rekomendowanymi terapiami drugiej linii są: brentuksymab vedotin, DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna), EPOCH w dostosowanych dawkach, GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna), ICE, MINE (metsna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd), pralatreksat oraz romidepsyna.

U osób, u których nie można wykonać przeszczepu rekomendowanymi terapiami drugiej linii są: alemtuzumab, bortezomib, brentuksymab vedotin, EPOCH w dostosowanych dawkach, gemcytabina, pralatreksat oraz romidepsyna.

Tab. 9
Rekomendacje NCCN dotyczące schematu leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, 2013 rok.

Typ		Stożenie zaawansowania	Terapia pierwszej linii	Terapie kolejnych linii
ALCL ALK+	I, II		Chemioterapia wielolekowa x 6 cykli + radioterapia lub Chemioterapia wielolekowa x 3-4 cykle + radioterapia	Udział w badaniu klinicznym lub Chemioterapia II rzutu lub Paliatywna radioterapia
	III, IV		Chemioterapia wielolekowa x 6 cykli + radioterapia	W przypadku odpowiedzi na leczenie II rzutu należy rozważyć: udział w badaniu klinicznym lub przeszczep komórek macierzystych allogenicznych lub chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych autologicznych.
ALCL ALK-	I, II		Udział w badaniu klinicznym lub Chemioterapia wielolekowa x 4-6 cykli + lokoregionalna radioterapia (30-40 Gy na zajęty region)	W przypadku braku odpowiedzi na leczenie II rzutu należy rozważyć: udział w badaniu klinicznym lub leczenie objawowe lub paliatywną radioterapię.
	(MIP małe/ pośrednie małe)		W przypadku całkowitej odpowiedzi na leczenie I linii należy dokończyć planowany cykl. Natomiast w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie I linii należy rozważyć: radioterapię (30-40 Gy) lub chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych + radioterapię lub udział w badaniu klinicznym	

Typ		Terapie kolejnych linii	
Stopień zaawansowania		Terapia pierwszej linii	
ALCL ALK-	I, II (MIP pośrednio duże/duże) oraz III, IV	<p>Udział w badaniu klinicznym lub</p> <p>Chemioterapia wielolekowa x 6-8 cykli + radioterapia (pacjenci z lokoregionalną chorobą)</p> <p>W przypadku odpowiedzi na leczenie I linii można rozważyć: udział w badaniu klinicznym lub</p> <p>chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych lub</p> <p>obserwację chorego</p>	

2.2.8.3 British Committee for Standards in Haematology, BCSH¹⁷

Według wytycznych BCSH z 2011 roku, pacjenci z ALCL ALK+ o umiarkowanym stopniu zaawansowania i bez czynników ryzyka wg MIP powinni otrzymać 3-4 cykle chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) w połączeniu z radioterapią pól zajętych przez chorobę (IFRT). Pozostali pacjenci powinni otrzymać 6-8 cykli chemioterapii CHOP.

W postaci ALCL ALK- wytyczne rekomendują chemioterapię CHOP jako leczenie podstawowe oraz rozważenie konsolidacji z autologicznym przeszczepem macierzystych komórek krwiotwórczych.

W przypadku nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci choroby pacjenci powinni otrzymać chemioterapię opartą na związkach platyny lub inny schemat leczenia ratunkowego. Należy również rozważyć autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych oraz zastosowanie nowej terapii w fazie badań klinicznych.

3 Interwencja – Brentuksymab vedotin

Nazwa międzynarodowa	Brentuximab vedotin
Nazwa handlowa	Adcetris
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Przeciwciała monoklonalne L01XC12
Postać	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji dostarczony w szklanej fiolce.
Dawka	Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin.
Dopuszczenie do obrotu na terenie UE	W dniu 25 października 2012 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Adcetris do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. Lek Adcetris został zatwierdzony warunkowo. Oznacza to, że będą gromadzone dodatkowe informacje na temat tego leku, w szczególności dotyczące długotrwałych efektów jego działania, takie jak czas odpowiedzi i przeżycia, które są potrzebne do potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszelkich nowych informacji.
Podmiot odpowiedzialny	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 61 Aldwych, Londyn, WC2B 4AE

3.1 Mechanizm działania

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate*, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy do komórek z ekspresją CD30, powodując ich apoptozę. Przeciwciało (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1]), produkowane jest w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA, a następnie łączone kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. monomethyl auristatin E, MMAE) działającą na mikrotubule.

Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni

lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

W klasycznym HL i sALCL ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepu. Ze względu na mechanizm działania skierowany przeciwko CD30 brentuksymab vedotin może przewyciężyć chemiooporność, gdyż u pacjentów opornych na wielolekową chemioterapię, niezależnie od ewentualnego wcześniejszego przeszczepu ekspresja CD30 jest stała.

Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania leku mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.

3.2 Wskazania

Wskazaniami do stosowania brentuksymabu vedotin są:

- nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak ziarnicy (chłoniak Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+ u pacjentów dorosłych:
 - po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) lub
 - po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
- nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL).

3.3 Dawkowanie

Brentuksymab vedotin należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka dla osób dorosłych wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.

Łączną dawkę produktu Adcetris (ml) do dalszego rozcieńczenia należy obliczyć ze wzoru:

$$\frac{\text{Dawka ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie w fiołce po rekonstytucji (5 mg/ml)}} = \text{Łączna dawka ADCETRIS (ml) do dalszego rozcieńczenia}$$

W celu określenia łącznej liczby wymaganych fiolek należy skorzystać ze wzoru:

$$\frac{\text{Łączna dawka ADCETRIS (ml) do podania}}{\text{Łączna objętość na fiołkę (10 ml/fiołkę)}} = \text{Liczba potrzebnych fiolek ADCETRIS}$$

Tab. 10

Przykładowe obliczenia dla pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 1.8 mg/kg brentuksymabu vedotin (Adcetris) przy masie ciała od 60 do 120 kg.

Masa ciała pacjenta (kg)	Łączna dawka = masa ciała pacjenta pomnożona przez zalecaną dawkę [1,8 mg/kg ^a]	Łączna objętość do rozcieńczenia ^b = łączna dawka podzielona przez stężenie w fiolce po rekonstytucji [5 mg/ml]	Liczba potrzebnych fiolek – łączna objętość do rozcieńczenia podzielona przez łączną objętość na fiolkę [10 ml/fiolkę]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 fiołki
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 fiołki
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 fiołki
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 fiołki

^aw przypadku zmniejszonej dawki, do obliczenia użyć 1,2 mg/kg
^bdo rozcieńczania w 150 ml rozcieńczalnika i podawania we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie
^cjeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.
^dmaksymalna zalecana dawka wynosi 180 mg

Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego należy monitorować morfologię krwi. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku, którzy ukończyli 65 lat.

3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do podania brentuksymabu vedotin są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne podawanie bleomycyny, gdyż kombinacja z brentuksymabem vedotin wykazuje toksyczność płucną.

3.5 Działania niepożądane

Zgłoszone ciężkie działania niepożądane leku obejmują: neutropenię, trombocytopenię, zaparcia, biegunkę, wymioty, gorączkę, obwodową neuropatię ruchową i obwodową

neuropatię czuciową, hiperglikemię, polineuropatię demielinizacyjną, zespół rozpadu guza i zespół Stevens-Johnsona.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane to obwodowa neuropatia czuciowa, zmęczenie, nudności, biegunka, neutropenia, wymioty, gorączka i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Tab. 11 przedstawia działania niepożądane produktu leczniczego Adcetris według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane podano według kategorii częstości: bardzo często (>1/10); często (>1/100 do <1/10); niezbyt często (>1/1 000 do <1/100); rzadko (>1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000).

Tab. 11
Działania niepożądane brentuksymabu vedotin zgłaszane w populacji badań II fazy.¹⁸

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie
Często:	Zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie płuc
Niezbyt często:	Zakażenie drożdżakowe jamy ustnej, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bakteriami gronkowcowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Zespół rozpadu guza*
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Obwodowa neuropatia czuciowa
Często:	Obwodowa neuropatia ruchowa, zawroty głowy, polineuropatia demielinizacyjna*

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, nudności, wymioty
Często:	Zaparcia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd
Często:	Wysypka
Niezbyt często:	Zespół Stevens-Johnsona*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni
Często:	Ból stawów, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewub
Często:	Dreszcze
<p>*Zgłaszane tylko jako ciężkie działania niepożądane</p> <p>a. Zalecane terminy zgłaszane w „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” obejmują zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec i zapalenie płuc.</p> <p>b. Zalecane terminy związane z reakcjami związanymi z podaniem wlewu obejmują dreszcze (4%), nudności, duszności i świąd (3% każde) oraz kaszel (2%).</p>	

3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin

W Tab. 12 przedstawiono odnalezione w wyniku przeszukiwania bazy danych MEDLINE badania kliniczne brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Tab. 12
Wstępnie zidentyfikowane badania brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania
Younes 2012 ¹⁹	25 ośrodków w USA, Kanadzie i Europie	102	mediana 18,5 miesięcy	nawracająca lub oporna na leczenie postać chłoniaka Hodgkina (HL) po przeszczepie autologicznych komórek macierzystych; potwierdzona ekspresja CD30	brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie (maksymalnie 16 infuzji)	międzynarodowe badanie II fazy, przeprowadzone metodą otwartą
Pro 2012 ²⁰	22 ośrodki w USA, Kanadzie i Europie	58	18 miesięcy	nawracająca lub oporna na leczenie postać układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL) po co najmniej jednej wcześniejszej terapii; potwierdzona ekspresja CD30	brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie (maksymalnie 16 infuzji)	międzynarodowe badanie II fazy, przeprowadzone metodą otwartą
Yones 2010 ²¹	4 ośrodki w USA	45	22 miesiące	nawracające lub oporne na leczenie nowotwory hematologiczne z ekspresją CD30, głównie chłoniaki Hodgkina (HL) i anaplastyczne chłoniaki z dużych komórek (ALCL)	brentuksymab vedotin od 0,1 do 2,6 mg/kg co 3 tygodnie	wiełoośrodkowe badanie I fazy, przeprowadzone metodą otwartą

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza problemu decyzyjnego

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Metoda badania
Fanale 2012 ²²	5 ośrodków w USA	44	20 miesięcy	nawracające lub odporne na leczenie nowotwory hematologiczne z ekspresją CD30: chłoniak Hodgkina (HL), układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (ALCL), chłoniak z obwodowych komórek T	brentuksymab vedotin od 0,4 do 1,4 mg/kg podawany dożylnie 1., 8., 15. dnia 28-dniowego cyklu	wieloośrodkowe, badanie I fazy, przeprowadzone metodą otwartą

4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.²³

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network opisane w rozdziałach 2.1.9.2 i 2.2.8.2 zalecają stosowanie brentuksymabu vedotin w przypadku chłoniaka Hodgkin'a u pacjentów z szybko rozwijającą się chorobą po wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej autologicznym przeszczepem krwiotwórczych komórek macierzystych lub przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach. Natomiast w układowym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek brentuksymab vedotin zalecany jest, gdy wystąpił nawrót nowotworu lub nie wystąpiła odpowiedź na inne próby leczenia. Powyższe wytyczne są zgodne ze wskazaniami do stosowania leku Adcetris zarejestrowanymi przez EMA (rozdział 3.2).

Zgodnie z powyższym brentuksymab vedotin jest rekomendowany jako ostanía linia leczenia chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Chorzy, u których może być rozważane podanie brentuksymabu, w większości, mogli być dotychczas poddani jedynie terapii paliatywnej. Zastosowanie leku Adcetris może „uchronić” przed utratą dotychczasowych inwestycji zdrowotnych – na chemioterapię, leczenie rytuksymabem w ramach programu lekowego czy autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ASCT).

W ramach analiz HTA komparatorem dla brentuksymabu vedotin (Adcetris) będzie leczenie objawowe rozumiane jako opieka w przypadku odstąpienia od leczenia.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.²³

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych brentuksymabu vedotin (Adcetris®) w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek skuteczność leku oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowe punkty końcowe
 - całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. *Overall Objective Response Rate*);
- Drugorzędowe punkty końcowe
 - całkowita remisja (CR, ang. *Complete Remission*),
 - częściowa remisja (PR, ang. *Partial Remission*),
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*)
 - czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*),
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall Survival*).

Powyższe punkty końcowe skuteczności oraz inne raportowane w badaniach klinicznych zostaną ocenione w analizie klinicznej.

6 Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych

W Tab. 13 przedstawiono dotychczasowe stanowiska/rekomendacje AOTM odnoszące się do terapii chłoniaków.

Tab. 13
Zestawienie dotychczasowych stanowisk AOTM odnoszących się do terapii chłoniaków.

Wskazanie		Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/PR	Rekomendacja Prezesa Agencji
Dokсорubicyna liposomalna (Myocet®)	Chłoniaki niezmiernicze	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r. Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków niezmierniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m ²).	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków niezmierniczych.
Rytuksymab (MabThera®)	Chłoniaki niezmiernicze zaklasyfikowane do kodu ICD-10 C85	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. Rekomendacja nr 25/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r.	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmianę poziomu lub sposobu finansowania świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezmierniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85.	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków niezmierniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C85 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania.
Rytuksymab (MabThera®)	Chłoniaki niezmiernicze zakwalifikowane do kodu ICD-10 C84	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r. Rekomendacja nr 24/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia MABTHERA (rytuksymab) we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezmierniczych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10 C84.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków niezmierniczych zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C84 przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab)”.

Świadczenie	Wskazanie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/PR	Rekomendacja Prezesa Agencji
Rytuksymab (Mabthera®)	Chłoniaki nieziarnicze	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 9/2012 z dnia 27 lutego 2012</p> <p>Rekomendacja nr 7/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 27 lutego 2012 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”:</p> <p>-rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</p> <p>Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)”:</p> <p>-leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią, -leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe,</p> <p>-leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”: u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią; jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p>

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Wskazanie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/PR	Rekomendacja Prezesa Agencji
Ibritumomab tiuksetan (Zevalin®)	Chłoniak grudkowy	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 40/2011 z dnia 23 maja 2011 r. Rekomendacja nr 30/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznej z dnia 23 maja 2011 r.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) leczenia konsolidacyjnego, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) z wykazu świadczeń gwarantowanych	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan)” rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej
Bendamustyna (Levact®)	Indolentny chłoniak nieziarniczy	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 29/2011 z dnia 11 kwietnia 2011 r. Rekomendacja nr 21/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)”, poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazanym, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.

Świadczenie	Wskazanie	Dokumenty nr i data wydania	Stanowisko RK/PR	Rekomendacja Prezesa Agencji
Nelarabina (Atriance®)	Ostra białaczka limfoblastyczna T-komórkową (T-ALL) i chłoniak limfoblastyczny T-komórkowy	Stanowisko nr 13/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych nelarabiny (Atriance®) w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, po niepowodzeniu dwóch obwiązujących schematów leczenia, kwalifikujących się do przeszczepu szpiku kostnego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem uzyskania kosztu terapii zbliżonego do poziomu efektywności kosztowej, zalecanego przez WHO.	-
Beksaroten (Targretin®)	Skórne chłoniaki T-komórkowe	Stanowisko nr 45/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego beksarotenu (TargretinR) w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.	-

7 Dotychczasowe finansowanie

Brentuksymab vedotin na chwilę obecną nie znajduje się w wykazie leków refundowanych.

Leki rekomendowane w terapii chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego refundowane w Polsce przedstawiono w Tab. 14. Inne leki rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej, lecz nieobjęte refundacją w Polsce to: alemtuzumab, bortezomib, brentuksymab vedotin, epirubicyna, karmustyna (BCNU), mitoksantron, mechloretamina, pralatreksat, prokarbazyna, romidepsyna, windezyna, przeciwciała monoklonalne *anty-CD52*.

W Polsce pacjenci z chłoniakami złośliwymi zaklasyfikowanymi do kodu ICD-10 C82 i C83. mogą otrzymać refundację leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaków złośliwych ICD-10 C82, C83”.²⁴ Program ten jest dedykowany chłoniakom złośliwym typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania oraz chłoniakom niezziarnicznym rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną w badaniu obecnością antygenu CD20. Lekiem refundowanym w ramach programu jest rytuksymab - przeciwciało monoklonalne, które wiąże się wybiórczo z antygenem CD20 występującym na limfocytach B.

Tab. 14

Przegląd leków stosowanych w ramach chemioterapii HL i sALCL refundowanych w Polsce. (źródło: Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013)²⁵.

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
bleomycyna (Bleomycini sulphas)	1003.0, Bleomycinum	IDC-10 C.3.	bezpłatnie
cisplatyna (Cisplatinum)	1008.0, Cisplatinum	IDC-10 C.11.	bezpłatnie
cyklofosfamid (Cyclophosphamidum)	1010.1, Cyclophosphamidum inj. 1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	IDC-10 C.13.	bezpłatnie
cytarabina (Cytarabinum)	1011.1, Cytarabinum 1011.2, Cytarabinum depocyste	IDC-10 C.14. IDC-10 C.15.	bezpłatnie
dakarbazyna (Dacarbazinum)	1012.0, Dacarbazinum	IDC-10 C.16.	bezpłatnie

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
deksametazon (Dexamethasonum)	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	We wszystkich wskazaniach zarejestrowanych na dzień wydania decyzji Wskazania pozarejestacyjne: Premedykacja przed stosowaniem taksonidów (docetaksel i paklitaksel) oraz pemetreksedu w ramach chemioterapii nowotworów złośliwych; Przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom w związku z chemioterapią lub radioterapią w nowotworach złośliwych (skarżenie z innymi lekami przeciwwymiotnymi); Postępowanie wspomagające u chorych z objawowymi przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym; Wspomaganie leczenia bólu oraz wiktów radioterapii u chorych na nowotwory	ryczałt
doksorubicyna (Doxorubicinum)	1014.1, Doxorubicinum 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	ICD-10 C.20. C.21.	bezpłatnie
etopozyd (Etoposidum)	1016.0, Etoposidum	ICD-10 C.24.	bezpłatnie
gemcytabina (Gemcitabinum)	1020.0, Gemcitabinum	ICD-10 C.28.	bezpłatnie
ifosfamid (Ifosfamidum)	1023.0, Ifosfamidum	ICD-10 C.31.	bezpłatnie

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
karboplatyna (Carboplatinum)	1005.0, Carboplatinum	ICD-10 C.6.	bezpłatnie
melfalan (Melphalanum)	1098.0, Melphalanum	ICD-10 C.39.	bezpłatnie
mesna (Mesnum)	1046.0, Mesnum	ICD-10 C.0.08.	bezpłatnie
metotreskat (Methotrexatum)	1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o	ICD-10 C.41.	bezpłatnie
metyloprednizolon (Methyprednizolonum)	82.1, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glukokortykoidy - metyloprednizolon 82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glukokortykoidy - metyloprednizolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu 82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednizolon	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. choroby nowotworowe - leczenie paliatywne) Zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego (Solu-Medrol)	50% (Depo-Medrol, zawieszina do wstrzykiwań), ryczałt
oksaliplatyna (Oxaliplatinum)	1031.0, Oxaliplatinum	ICD-10 C.46.	bezpłatnie

Brentuksymab vedotin (Adcetris®) w leczeniu HL i sALCL – analiza problemu decyzyjnego

Substancja czynna	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
prednizon (Prednisonum)	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	<p>Nowotwory złośliwe</p> <p>We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (m.in. choroby nowotworowe)</p> <p>Wskazania pozarejestrowane: Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia; Miastenia i zespoły miasteniczne, neuropatie zapalne, miopatie zapalne; Obturacyjne choroby płuc, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż wymienione w charakterystyce produktu leczniczego; Stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku.</p>	bezpłatnie (nowotwory złośliwe) ryczały - w pozostałych wskazaniach
rytuksymab (Rituximabum)	1035.0, Rituximabum	ICD-10 C.51.	bezpłatnie
winblastyna (Vinblastini sulfas)	1040.0, Vinblastinum	ICD-10 C.60.	bezpłatnie
winkrystyna (Vincristini sulfas)	1041.0, Vincristinum	ICD-10 C.61.	bezpłatnie
winorelbina (Vinorelbinum)	1042.1, Vinorelbinum inj	ICD-10 C.63.	bezpłatnie

8 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Tab. 15 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 15
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina CD30+ u pacjentów dorosłych oraz nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
Interwencja	Brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.
Komparatory	leczenie objawowe wszystkie inne strategie terapeutyczne stosowane u pacjentów opornych na leczenie lub z nawrotem
Wyniki zdrowotne	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. <i>Overall Objective Response Rate</i>); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita remisja (CR, ang. <i>Complete Remission</i>), • częściowa remisja (PR, ang. <i>Partial Remission</i>), • czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. <i>Progression-Free Survival</i>), • czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>), • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>Overall Survival</i>). <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach. Bezpieczeństwo.</p>

SPIS TABEL

Tab. 1 Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina (Ann Arbor 1971). ¹	13
Tab. 2 Rekomendacje PTO dotyczące leczenia pierwotnego chłoniaka Hodgkina w praktyce klinicznej, 2011 r.	16
Tab. 3 Rekomendacje PTO dotyczące sposobu postępowania w pierwotnej oporności na leczenie i w nawrotach chłoniaka Hodgkina, 2011 r.	17
Tab. 4 Rekomendacje NCCN dotyczące schematu leczenia chłoniaka Hodgkina, 2012 rok.	18
Tab. 5 Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina, 2011 rok.	19
Tab. 6 Cechy immunofenotypowe podtypów układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL). ¹	23
Tab. 7 Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (MIP) chłoniaków nieziarnicznych. ¹³	24
Tab. 8 Rekomendacje PTO dotyczące leczenia chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek, 2011 r.	25
Tab. 9 Rekomendacje NCCN dotyczące schematu leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, 2013 rok.	28
Tab. 11 Przykładowe obliczenia dla pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 1.8 mg/kg brentuksymabu vedotin (Adcetris) przy masie ciała od 60 do 120 kg.....	33
Tab. 12 Działania niepożądane brentuksymabu vedotin zgłaszane w populacji badań II fazy.	34
Tab. 13 Wstępnie zidentyfikowane badania brentuksymabu vedotin w leczeniu chłoniaka Hodgkina i układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.....	36
Tab. 14 Zestawienie dotychczasowych stanowisk AOTM odnoszących się do terapii chłoniaków.....	41
Tab. 15 Przegląd leków stosowanych w ramach chemioterapii HL i sALCL refundowanych w Polsce. (źródło: Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013).	46
Tab. 16 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	50

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Liczba zachorowań na chłoniaka Hodgkina (ICD-10 C.81.) w Polsce w latach 2000-2010. (źródło: dane Centrum Onkologii, http://epid.coi.waw.pl/krn/).....	11
Ryc. 2 Liczba zgonów spowodowanych chłoniakiem Hodgkina (ICD-10 C.81.) w Polsce w latach 2000-2010. (źródło: dane Centrum Onkologii, http://epid.coi.waw.pl/krn/).....	11

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Nowotwory Układu Chłonnego. Redakcja naukowa prof. dr hab. n. med. Jan Walewski. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011
- ² Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2012. Wyd. Medycyna Praktyczna. Kraków 2012
- ³ Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok - Chłoniak Hodgkina. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__11_Chloniak_hodgkina.pdf [dostęp 28.01.2013]
- ⁴ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hodgkin's Lymphomas. Version 2.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf [dostęp 28.01.2013]
- ⁵ Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 6):vi55–vi58.
- ⁶ Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Haematology, the Italian Society of Experimental Haematology, and the Italian Group for Bone marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica* 2009;94:550-65.
- ⁷ Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Fourth Edition. *WHO PRESS* 2008.
- ⁸ Kurczab P. Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek – trzy różne jednostki chorobowe. *Onkol. Prak. Klin.* 2011;7(3):146–151.
- ⁹ Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26,4124–30.
- ¹⁰ Amin H., Lai R. Pathobiology of ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2007;110: 2259–2267.
- ¹¹ <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-anaplastyczny-z-duzych-limfocytow.html> [dostęp 28.01.2013]

¹² Materiały dostarczone przez zleceniodawcę: Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma.

¹³ Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496–504.

¹⁴ Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCLU): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103,2474–9.

¹⁵ Polskie Towarzystwo Onkologiczne: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok – Nowotwory z komórek T i NK. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom2/ptok_1_2011__12_Zalecenia_postepowania_w_nowotworach_z_komerek_T_i_NK.pdf [dostęp 28.01.2013]

¹⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's Lymphomas. Version 1.2013

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf [dostęp 28.01.2013]

¹⁷ British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasm. http://www.bcshguidelines.com/documents/T-cell_guideline_final_bcsh.pdf [dostęp 28.01.2013]

¹⁸ Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris®.

¹⁹ Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2183-9.

²⁰ Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012;30(18):2190-6.

²¹ Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812-21.

²² Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA. A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res.* 2012;18(1):248-55.

²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

²⁴ Załącznik nr 9 do zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011r

²⁵ Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31339> [dostęp 08.01.2013]

