

INAR

INSTYTUT ARCANA

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe[®]) – analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, maj 2015



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	5
Indeks skrótów	6
Cel i metodyka	12
Wnioskowane wskazanie	13
1. Opis populacji	14
1.1. Przerzutowy rak piersi.....	14
1.1.1. Definicje	14
1.1.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	14
1.1.3. Etiologia i patogeneza	18
1.1.4. Obraz kliniczny.....	18
1.1.5. Rozpoznanie	19
1.1.6. Przebieg naturalny i rokowanie	21
1.1.7. Jakość życia i aktywność zawodowa	23
1.1.8. Aktualna praktyka kliniczna.....	24
1.1.8.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej.....	25
1.1.8.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej.....	27
1.2. Chłoniaki nieziarnicze	34
1.2.1. Definicje	34
1.2.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	36
1.2.3. Etiologia i patogeneza	38
1.2.4. Obraz kliniczny.....	39
1.2.5. Rozpoznanie.....	40
1.2.6. Przebieg naturalny i rokowanie	41
1.2.7. Jakość życia i aktywność zawodowa	42
1.2.8. Aktualna praktyka kliniczna.....	43
1.2.8.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej.....	46
1.2.8.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej.....	51
1.3. Ostra białaczka nieлимfocytowa (szpikowa)	64
1.3.1. Definicje	64
1.3.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych	65
1.3.3. Etiologia i patogeneza	69
1.3.4. Obraz kliniczny.....	70
1.3.5. Rozpoznanie	71
1.3.6. Przebieg naturalny i rokowanie	74
1.3.7. Jakość życia i aktywność zawodowa	75

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

1.3.8.	<i>Aktualna praktyka kliniczna</i>	76
1.3.8.1.	Wytyczne polskiej praktyki klinicznej.....	79
1.3.8.2.	Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej.....	82
1.4.	Stwardnienie rozsiane	89
1.4.1.	<i>Definicje</i>	89
1.4.2.	<i>Przegląd wskaźników epidemiologicznych</i>	91
1.4.3.	<i>Etiologia i patogenezą</i>	92
1.4.4.	<i>Obraz kliniczny</i>	93
1.4.5.	<i>Rozpoznanie</i>	95
1.4.6.	<i>Przebieg naturalny i rokowanie</i>	98
1.4.7.	<i>Jakość życia i aktywność zawodowa</i>	101
1.4.8.	<i>Aktualna praktyka kliniczna</i>	101
1.4.8.1.	Wytyczne polskiej praktyki klinicznej.....	102
1.4.8.2.	Leczenie postaci nawracająco-ustępującej MS.....	103
1.4.8.3.	Leczenie postaci wtórnie postępującej MS.....	105
1.4.8.4.	Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej.....	105
2.	Interwencja oceniana	108
2.1.	Charakterystyka produktu leczniczego.....	108
2.2.	Status finansowania ocenianej interwencji w Polsce.....	111
2.3.	Status finansowania ocenianej interwencji w innych krajach.....	111
2.4.	Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	112
2.5.	Wybór schematu leczenia z zastosowaniem mitoksantronu.....	113
2.5.1.	<i>Przerzutowy rak piersi</i>	113
2.5.2.	<i>Chłoniaki nieziarnicze</i>	113
2.5.3.	<i>Ostra białaczka niełimfocytowa (szpikowa)</i>	114
2.5.4.	<i>Stwardnienie rozsiane</i>	115
3.	Interwencje alternatywne	116
3.1.	Wybór interwencji alternatywnych wraz z uzasadnieniem.....	116
3.1.1.	<i>Przerzutowy rak piersi</i>	116
3.1.2.	<i>Chłoniaki nieziarnicze</i>	118
3.1.3.	<i>Ostra białaczka niełimfocytowa (szpikowa)</i>	119
3.1.4.	<i>Stwardnienie rozsiane</i>	121
3.2.	Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce.....	123
4.	Wyniki zdrowotne	124
4.1.	Choroby nowotworowe.....	124
4.2.	Stwardnienie rozsiane.....	125
5.	Typ badania	127
6.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	128

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

6.1.	Przerzutowy rak piersi.....	128
6.2.	Chłoniaki nieziarnicze	129
6.3.	Ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa)	130
6.4.	Stwardnienie rozsiarne.....	130
7.	Piśmiennictwo	131
8.	Spis tabel	140
9.	Spis rysunków	142
10.	Załączniki.....	143
10.1.	Definicje poziomów jakości dowodów i siły zaleceń.....	143
10.2.	Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład schematów z mitoksantronem i interwencji alternatywnych	146
10.2.1.	5-fluorouracyl	146
10.2.2.	Cyklofosfamid	147
10.2.3.	Cytarabina	148
10.2.4.	Daunorubicyna.....	151
10.2.5.	Doksorubicyna.....	151
10.2.6.	Fludarabina	153
10.2.7.	Kladrybina.....	155
10.2.8.	Prednizon	155
10.2.9.	Rytuksymab	157
10.2.10.	Winkrystyna.....	158
10.3.	Stan finansowania komparatorów dla mitoksantronu w analizowanych wskazaniach w Polsce	160

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie schematu PICO(S) Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Koncepcja analizy Opracowanie schematu PICO(S) Opracowanie dokumentu
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie schematu PICO(S)
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspertki kliniczni

Imię i nazwisko	Miejsce pracy/Stano­wisko	Udział
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Konsultacje z zakresu problematyki raka piersi
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Konsultacje z zakresu hematologii
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> Konsultacje z zakresu neurologii

Data zakończenia analizy: maj 2015 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Sandoz-Novartis Group.

INDEKS SKRÓTÓW

AC	dokсорubicyna, cyklofosfamid
ACS	<i>American Cancer Society</i>
ACVBP	cyklofosfamid, dokсорubicyna, windezyna, belomycyna, prednizon
AEs	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
allo-HSCT	allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukemia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	dokсорubicyna, paklitaksel
APL	ostra białaczka promielocytowa (ang. <i>acute promyelocytic leukemia</i>)
Ara-C	cytarabina
AT	dokсорubicyna, docetaksel
auto-HSCT	autogeniczna transplantacja hematopoetycznych komórek krwiotwórczych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BNL	<i>British National Lymphoma</i>
BSC	najlepsze możliwe leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
BSH	<i>British Society of Haematology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAF	cyklofosfamid, dokсорubicyna, 5-fluorouracyl
CECOG	<i>Central European Cooperative Oncology Group</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CEF	cyklofosfamid, epirubicyna, fluorouracyl
CEOP	cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
CEPP	cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CHOP/CHVP	cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIS	pierwszy izolowany zespół objawów (ang. <i>clinically isolated syndrome</i>)
CLL/SLL	przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma</i>)
CMF	cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

COP/CVP	cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
CR	remisja/odpowiedź całkowita (ang. <i>complete remission/response</i>)
DA-EPOCH	etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna z dostosowaniem dawki
DC	docetaksel, kapecytabina
DCIS	rak przewodowy in situ (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>)
DDT	dichlorodifenylotrichloroetan
DFS	przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DHAP	deksametazon, cytrabina, cisplatyna
DIC	zespół rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EBR	radioterapia wiązką zewnętrzną (ang. <i>external beam radiotherapy</i>)
EC	epirubicyna, cyklofosfamid
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDSS	rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (ang. <i>Expanded Disability Status Score</i>)
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EPOCH	etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
ER	receptor estrogenowy
ESHAP	etopozyd, metylprednizolon, cytrabina, cisplatyna
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUROCARE	<i>European study on cancer patients survival and care</i>
EUSOMA	Europejskie Towarzystwo Specjalistów Raka Piersi
FAB	klasyfikacja francusko-amerykańsko-brytyjska (ang. <i>French-American-British classification</i>)
FC	fludarabina, cyklofosfamid
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FDP	product degradacji fibrynogenu (ang. <i>fibrinogen degradation product</i>)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
FLAG	fludarabina, Ara-C, G-CSF

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
FMD	fludarabina, mitoksantron, deksametazon
FND	fludarabina, mitoksantron, deksametazon
GDP	gemcytabina, deksametazon, cisplatyna/karboplatyna
GELF	<i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>
GemOx	gemcytabina, oksaliplatyna
GITMO	<i>Italian Group for Bone Marrow Transplantation</i>
GM-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>)
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
HAI	<i>Haematology Association of Ireland</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HCT-CI	<i>Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index</i>
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HDS	wysokodawkowana chemioterapia sekwencyjna (ang. <i>high dose sequential chemotherapy</i>)
HER2	receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HiDAC	wysokie dawki cytarabiny
HLA	ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HyperCVAD	frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki cytarabiny, duże dawki metotreksatu
ī.v.	podanie dożylnew
s.c.	podanie podskórne
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICE	etopozyd, karboplatyna, ifosfamid
IFN beta-1a	interferon beta-1a
IFN beta-1b	interferon beta-1b
IF-RT	radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (ang. <i>involved field radiotherapy</i>)
IL-2	interleukina 2
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Index</i>)
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
KG	karboplatyna, gemcytabina

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	rak zrazikowy in situ (ang. <i>lobular carcinoma in situ</i>)
LD-Ara-C	niskie dawki cytarabiny
MAG	glikoproteina skojarzona z mieliną
MALT	tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MBP	białko podstawowe mieliny
mc.	masa ciała
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MINE	mesna, isfosfamid, mitoksantron, etopozyd
MOG	glikoproteina oligodendrocytów mielinowych
MP	szpiczak plazmocytowy (ang. <i>myeloma plasmolyticum</i>)
MPLP	białko proteolipidu
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne (ang. <i>myeloproliferative neoplasms</i>)
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MS	stwardnienie rozsiane (ang. <i>multiple sclerosis</i>)
MZL	chłoniaki strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NA	winorelbina, doksorubicyna
NC	mitoksantron, cyklofosfamid
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NF	winorelbina, kapecytabina
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NK	limfocyty NK (ang. <i>natural killer</i>)
NMZL	węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>nodal marginal zone lymphoma</i>)
NO	tlenek azotu
ORR	obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

PALG	Polska Grupa ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
pc.	powierzchnia ciała
PFS	przeżycie wolny od progresji (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)
PG	paklitaksel, gemcytabina
PgR	receptor progesteronowy
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
p.o.	podanie doustne
PPMS	pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>primary progressive multiple sclerosis</i>)
PRMS	postać postępująco-nawracającą (ang. <i>progressive relapsing multiple sclerosis</i>)
PS	stan ogólny (ang. <i>performance status</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTCL-NOS	chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (ang. <i>peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified</i>)
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
pTNM	ang. <i>pathological tumor-node-metastasis</i>
PUO	Polska Unia Onkologii
R-CCda	rytuksymab, cyklofosfamid, kladrybina
R-CEOP	rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
R-CHOP	rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-CNOP	rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon
R-COP	rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
R-F	rytuksymab, fludarabina
R-FC	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid
RICE	rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
R-IEV	rytuksymab, ifosfamid, epirubicyna, etopozyd
RNA	kwasy rybonukleinowe
RRMS	nawracająco-zwalniająca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>relapsing remitting multiple sclerosis</i>)
RT-PCR	metoda odwrotnej transkryptazy z reakcją łańcuchowej polimerazy (RT-PCR, ang. <i>reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>)

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

SCT	przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i>)
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results Program</i>
SEOM	<i>Spanish Society for Medical Oncology</i>
SIE	<i>Italian Society of Hematology</i>
SMZL	śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>splenic B-cell marginal zone lymphoma</i>)
SPMS	wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (ang. <i>secondary progressive multiple sclerosis</i>)
TCR	receptor limfocytów T (ang. <i>T-cell receptor</i>)
TNF-α	czynnik martwicy guza (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
UICC	<i>The Union for International Cancer Control</i>
UHN	<i>Princess Margaret Cancer Centre</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WBC	liczba krwinek białych (ang. <i>white blood cells</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz farmakoekonomicznych, odpowiadających na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® we wszystkich wskazaniach rejestracyjnych. Substancją czynną wnioskowanego produktu leczniczego jest mitoksantron.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi HTA) [3], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą stanowić kryteria selekcji badań w analizie klinicznej – przeglądzie systematycznym.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [154, 135] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

Niniejszy dokument stanowi integralną część analizy klinicznej na którą składają się ponadto poniżej wymienione pozycje:

1. Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza efektywności klinicznej, wraz z załącznikami:

- Załącznik 1: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu przerzutowego raka piersi – analiza efektywności klinicznej.
- Załącznik 2: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych – analiza efektywności klinicznej.
- Załącznik 3: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej – analiza efektywności klinicznej.
- Załącznik 4: Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) w leczeniu stwardnienia rozsianego – analiza efektywności klinicznej.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Sandoz-Novartis Group*.

WNIOSKOWANE WSKAZANIE

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® (substancja czynna mitoksantron), dla którego zostanie przygotowany raport HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków refundowanych (obwieszczenie MZ): C. *Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.*

Populację docelową analizy klinicznej, określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [35] stanowią:

1. Pacjenci z przerzutowym rakiem piersi,
2. Pacjenci z chłoniakiem nieziarnicznym (typu *non-Hodgkin*),
3. Dorośli pacjenci z ostrą białaczką nieлимfocytową,
4. Pacjenci z wtórnie postępującą (SPMS) lub nawracająco-ustępującą (RRMS) postacią stwardnienia rozlanego.

Wnioskowane wskazania są zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi przedmiotowego produktu leczniczego [35].

1. OPIS POPULACJI

1.1. Przerzutowy rak piersi

1.1.1. Definicje

Rak piersi (rak sutka, rak gruczołu sutkowego) jest nowotworem złośliwym występującym głównie u kobiet, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [148]. Rak sutka wykrywany jest także u mężczyzn – jest jednak rzadki i zwykle późno rozpoznawany [80].

Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raka piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) [80, 81].

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg WHO) [80, 81].

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
rak przewodowy	rak przewodowy
rak zrazikowy	rak zrazikowy
	rak rdzeniasty
	rak śluzotwórczy
	rak cewkowy
	inne rzadkie typy

Najczęstszym typem inwazyjnego raka piersi jest rak przewodowy (80%) i zrazikowy (10%). U około 10% chorych występują raki rdzeniaste, cewkowe i śluzowe [87, 80].

Przerzutowy rak piersi, zgodnie z opinią eksperta medycznego definiowany jest jako IV stopień zaawansowania (rak piersi rozsiały/uogólniony). Rozsiały rak piersi może mieć charakter pierwotny (rozpoznany po raz pierwszy w stadium uogólnienia) lub nawrotowy, kiedy do rozsiewu lub nieoperacyjnej wznowy miejscowej dochodzi po pewnym czasie od leczenia radykalnego [51].

1.1.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Zapadalność i rozpowszechnienie

Rak piersi (wg klasyfikacji ICD-10 – C50) jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w większości krajów świata, stanowiąc około 23% ogółu zachorowań na nowotwory złośliwe u płci żeńskiej. Szacuje się, że w 2002 roku rozpoznano na świecie ponad 1 150 000 nowych przypadków raka piersi, w 2007 roku liczba ta wzrosła do około 1 300 000. Rak piersi jest drugim, po raku płuca, najczęściej diagnozowanym na świecie nowotworem złośliwym (około 1 350 000 nowych zachorowań w 2002 roku) [86].

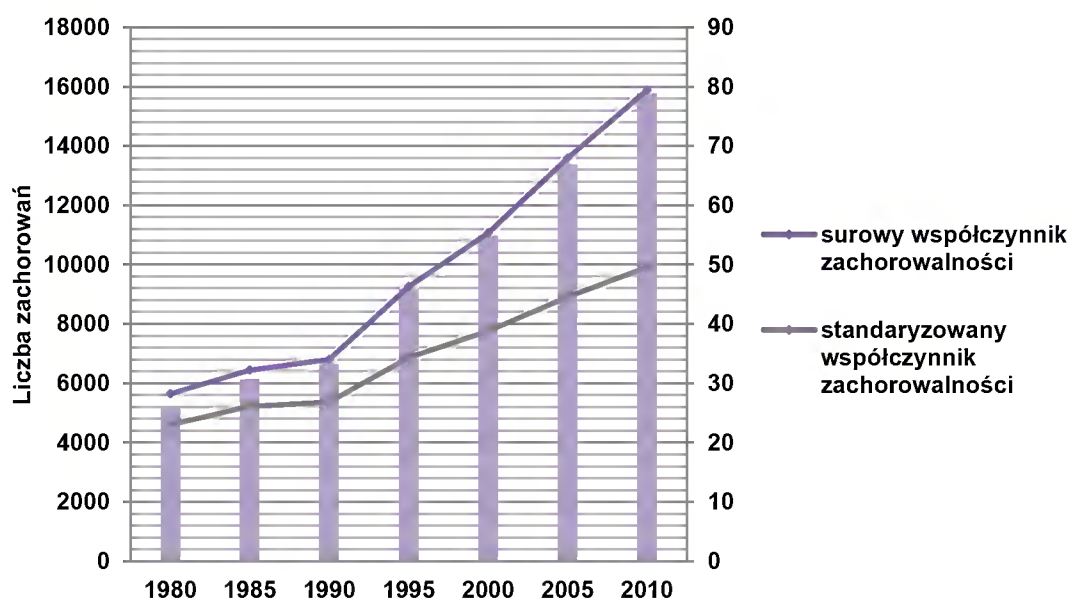
Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Standaryzowane współczynniki zachorowalności dla raka piersi różnią się pomiędzy krajami o najniższej i najwyższej zapadalności ponad 25-krotnie. Ponad połowa zachorowań na raka gruczołu piersiowego (około 55%) występuje w krajach uprzemysłowionych. Ameryka Północna, Australia oraz północna i zachodnia Europa odznaczają się najwyższą zachorowalnością (około 90-100/100 000); Europa Środkowa i Wschodnia – średnią, zaś obszary Afryki i Azji Południowo-Wschodniej cechuje najniższa zapadalność na raka piersi (poniżej 25/100 000) [86].

Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na raka piersi, zaś krajowe rejestry nowotworowe odnotowują zachorowalność nieznacznie poniżej średniej światowej [87, 44, 86]. W ostatnich latach liczba nowych zachorowań na raka piersi w Polsce przekroczyła 16,5 tys. rocznie (standaryzowany współczynnik zachorowalności około 52/100 000) [80].

Od lat 80. obserwuje się trend wzrastającej zachorowalności na raka piersi wśród kobiet w Polsce. Liczba zachorowań od 1980 do 2010 roku wzrosła prawie 3-krotnie (Rysunek 1); prognozowany jest dalszy wzrost liczby zachorowań, szczególnie w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia [112, 43].

Rysunek 1. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności dla raka piersi w Polsce w latach 1980-2010 [112].



Najaktualniejsze dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2012 rok (Tabela 4) liczbę zachorowań na raka piersi u kobiet szacują na 17 000 przypadków, co stanowi 22% zachorowań na nowotwory złośliwe wśród kobiet. Zachorowalność na raka piersi rośnie wraz z wiekiem. Największy wzrost liczby zachorowań obserwuje się od 50. roku życia, a najwięcej zdiagnozowanych przypadków raka piersi obserwuje się u kobiet w wieku 55-64 lata [44].

U mężczyzn zdiagnozowano 144 nowe przypadki raka piersi, ze szczytem zachorowań w grupie wiekowej 60-64 lata (35 nowych zachorowań), co stanowi 25% wszystkich przypadków raka piersi u mężczyzn. Sumarycznie, w 2012 roku w Polsce odnotowano 17 144 nowe przypadki raka piersi u obu płci [44].

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 2. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na raka piersi w Polsce w 2012 roku wg KRN [44].

Płeć	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany ¹
Mężczyźni	144	0,8	0,5
Kobiety	17 000	85,5	51,9
Ogółem	17 144	NA ²	NA

¹Określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [44]. ²Dane niedostępne.

Zgodnie z danymi KRN w 2012 roku żyło w Polsce ponad 112 tys. osób z rakiem piersi rozpoznanym w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyło ponad 68 tys. osób (chorobowość 5-letnia) (Tabela 3). Nowotwory złośliwe piersi tworzą 1/3 chorobowości 10-letniej wśród kobiet (w kontekście nowotworów złośliwych) [44].

Tabela 3. Chorobowość raka piersi w Polsce w 2012 roku [44].

	Chorobowość	
	5-letnia	10-letnia
Mężczyźni	418	614
Kobiety	67 708	111 493
Ogółem	68 126	112 107

Brak wiarygodnych danych dotyczących zapadalności i rozpowszechnienia IV stadium zaawansowania raka piersi w Polsce. Jedyne dane jakie udało się zidentyfikować pochodzą z dwóch publikacji – *Krzyżak et al.* [88] i *Dyczka* [51]. Badanie *Krzyżak et al.* przeprowadzono w latach 2001-2002 w województwie podlaskim, przed wprowadzeniem badań przesiewowych w kierunku raka piersi. Wykazano, że 31,3% chorych na raka piersi w momencie diagnozy jest w stadium miejscowym, prawie 50% w stadium regionalnym, a 11,9% w stadium przerzutowym [88]. Dane te w odniesieniu do stadium przerzutowego mogą być jednak zawyżone, z uwagi na lepszą wykrywalność raka piersi na etapach mniej zaawansowanych po wprowadzeniu badań przesiewowych. Ponadto dotyczą jedynie chorych z rozsianym rakiem piersi rozpoznanym po raz pierwszy w stadium uogólnienia. W publikacji *Dyczka* odsetek kobiet z rakiem piersi u których przerzutowy rak piersi ma charakter pierwotny szacowany jest na 10%; u 20% kobiet do rozsiewu dochodzi po pewnym czasie od leczenia radykalnego [51].

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej w zakresie analizowanego wskazania zostało zamieszczone w dokumencie „Mitoxantron-Ebewe® – analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [102].

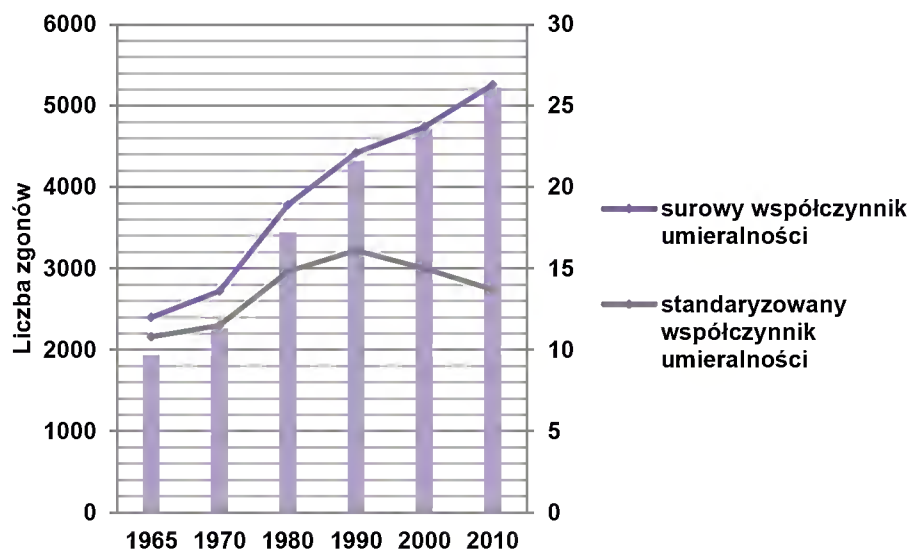
Umieralność

W Polsce rak piersi jest od kilku lat drugą, po raku płuca, przyczyną zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet [80]. Od lat 60. do początku lat 80. odnotowano rosnący trend umieralności na nowotwory złośliwe piersi (Rysunek 2). Zwraca uwagę fakt, iż pomimo zwiększającej się

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

zachorowalności, wskaźniki śmiertelności w raku gruczołu piersiowego wykazują tendencję do zmniejszania się, co może świadczyć o poprawie skuteczności metod diagnostyki i leczenia tego nowotworu [112].

Rysunek 2. Liczba zgonów i współczynniki umieralności dla raka piersi w Polsce w latach 1965-2010 [112].



W 2012 roku w populacji kobiet odnotowano 5 574 zgony z powodu raka piersi (Tabela 4), co stanowiło nieco ponad 13% zgonów na nowotworu złośliwe u płci żeńskiej. Ponad 90% zgonów wystąpiło u kobiet >50 lat. U mężczyzn stwierdzono natomiast 77 zgonów, w zdecydowanej większości u chorych powyżej 55 roku życia (90%). Standaryzowane współczynniki umieralności wynosiły dla płci żeńskiej i męskiej odpowiednio 14,11/100 000 i 0,3/100 000. Z powodu raka piersi w 2012 roku w Polsce zmarło 5651 osób [44]. Nie odnaleziono wskaźników umieralności i liczby zgonów dla przerzutowego stadium raka piersi.

Tabela 4. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na raka piersi w 2012 roku w Polsce [44].

Płeć	Liczba zgonów	Umieralność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany ¹
Mężczyźni	77	0,4	0,3
Kobiety	5 574	28,03	14,11
Ogółem	5 651	NA ²	NA

¹Określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [44].

² Dane niedostępne.

1.1.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek – obserwuje się wzrost zachorowalności powyżej 35. roku życia, ze szczytem zachorowań w wieku 50-70 lat) [148, 80]. W dalszej kolejności wskazuje się na następujące czynniki predysponujące do wystąpienia raka piersi:

- genetyczne – występowanie raka piersi w rodzinie, w szczególności u krewnych I stopnia; rak piersi uwarunkowany genetycznie [148],
- hormonalne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (powyżej 55. roku życia); brak potomstwa lub późne macierzyństwo (powyżej 30. roku życia); doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny; hormonalna terapia zastępcza,
- otyłość [148, 79],
- choroby proliferacyjne gruczołu piersiowego,
- wcześniejszy rak jednej piersi,
- dieta – w niektórych badaniach prospektywnych wykazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest wyższe u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol [148, 81],
- niska aktywność fizyczna,
- narażenie w młodości na DDT,
- mononukleozą zakaźną między 3. a 6. rokiem życia [79].

Większość przypadków dziedzicznych zachorowań na raka piersi i/lub jajnika jest spowodowanych mutacjami genów BRCA1 i BRCA2. U nosicieli tych mutacji ryzyko zachorowania w ciągu całego życia sięga 50%-85%. Jednakże dziedziczne podłoże raka piersi, uwarunkowane mutacjami germinacyjnymi dotyczy jedynie kilku procent chorych [80].

1.1.4. Obraz kliniczny

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj. zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub różnorodne zmiany na skórze, ból, wyciek z brodawki, złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [81].

Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- guz piersi wyczuwalny palpacyjnie,
- zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka,
- wciągnięcie skóry lub brodawki,
- zmiany skórne na brodawce lub wokół niej,
- wyciek (w szczególności krwisty) z brodawki,
- zaczerwienienie i zgrubienie skóry (tzw. objaw „skórki pomarańczy”),
- poszerzenie żył skóry sutka,
- owrzodzenie skóry sutka,
- powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [148, 81].

1.1.5. Rozpoznanie

Podjęcie podejrzenia nowotworu wysuwane jest na podstawie stwierdzenia guzka w piersi lub też obrazu nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych. Rozpoznanie potwierdza się badaniem cytologicznym lub histopatologicznym materiału pobranego metodą biopsji. Inne badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) mają na celu określenie stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia [148]. Do badań pomocniczych zalicza się mammografię, rentgenografię klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne, komputerową tomografię jamy brzusznej i miednicy mniejszej oraz scyntyografię kości [148, 80]. Nie zaleca się wykonywania oceny surowiczych markerów raka piersi (CA15–3, Ca 27.29, CEA i innych) w ramach wykrywania, rozpoznawania, oceny stopnia klinicznego zaawansowania i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia [80].

Na podstawie badania mikroskopowego, które jest podstawą w rozpoznaniu raka piersi, patolog powinien ocenić zaawansowanie nowotworu w klasyfikacji pTNM (ang. *pathological tumor-node-metastasis*) (Tabela 5) [80]. Jeśli pełna ocena zaawansowania nie jest możliwa (np. nie wycięto węzłów chłonnych), daną cechę określa się symbolem X [148]. Niezbędnym elementem badania patomorfologicznego jest ocena ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR), stanu receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) oraz wskaźnika proliferacji Ki-67. Ocenę w zmianach wtórnych (przerzut lub wznowa) zaleca się, jeśli może to mieć wpływ na wybór metody leczenia [80].

Tabela 5. Klasyfikacja pTNM raka piersi wg VII edycji klasyfikacji UICC (*The Union for International Cancer Control*) z 2009 roku [80].

pT	guz pierwotny
TX	nie ma możliwości oceny guza
T0	brak obecności guza
	rak <i>in situ</i>
Tis	Tis (DCIS) rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (LCIS) rak zrazikowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget) rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
	rak naciekający ≤ 20 mm
T1	T1mi rak naciekający ≤ 1 mm
	T1a rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm
	T1b rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm
	T1c rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	rak naciekający > 50 mm
T4	rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne)

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

T4a	naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)	
T4b	owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego	
T4c	T4a + T4b	
T4d	rak zapalny	
pN	regionalne węzły chłonne	
Nx	nie ma możliwości oceny węzłów	
	nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	
N0	N0(i-)	nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
	N0(i+)	wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
	N0 (mol-)	nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1		przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
	N1mi	mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1–3 węzłów chłonnych
	N1a	przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SNB)
	N1c	N1a + N1b
N2		przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
	N2a	przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej w jednym > 2 mm)
	N2b	przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	przerzut w węzle nadobojczykowym
pM	przerzuty odległe	
M0	bez przerzutów	
M0(i+)	komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów	
M1	obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)	

HE – hematoksylina i eozyna; IHC – badanie immunohistochemiczne

Stadium zaawansowania raka piersi określa się podstawie klasyfikacji pTNM (Tabela 6).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 6. Stopień zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji pTNM [80].

stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	każde T	N3	M0
IV	każde T	każde N	każde M1

Przerzutowy (rozsiany, uogólniony) rak piersi jest najbardziej zaawansowaną postacią tego nowotworu (wg klasyfikacji pTNM jest to nowotwór w stopniu IV) i oznacza obecność przerzutów w narządach odległych [144].

1.1.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Nieleczony rak piersi nieuchronnie prowadzi do zgonu. W zależności od cech biologicznych może rosnać powoli, rozwijać się miejscowo i prowadzić do destrukcji gruczołu, owrzodzeń i martwicy. W przypadku wystąpienia zakażenia lub masywnego krwawienia może dojść do śmierci chorej [148]. U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozsianego) raka piersi [80]. Przerzuty najczęściej występują w tkankach miękkich, kościach, płucach, wątrobie oraz mózgu [168]. U niektórych chorych obserwuje się przerzuty już w chwili diagnozy, co zazwyczaj wiąże się z szybkim przebiegiem choroby i krótkim czasem przeżycia [148].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Rokowanie zależy przede wszystkim od wczesnego wykrycia nowotworu, jego typu i stopnia zaawansowania. Odsetek przeżyć 5-letnich w I stadium raka piersi wynosi 95% i wraz z postępującym zaawansowaniem choroby maleje o połowę, w ostatnim stopniu zaawansowania sięgając kilku procent [148].

Do innych czynników prognostycznych należą:

- typ histologiczny raka – rak rdzeniasty, cewkowy i śluzowy charakteryzują się lepszym niż przeciętne rokowaniem [148, 80, 84],
- obecność przerzutów do regionalnych pachowych węzłów chłonnych – nieobecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych wiąże się z prawdopodobieństwem bezobjawowego przeżycia 10-letniego lub dłuższego u 70-80% chorych, w sytuacji stwierdzenia przerzutów w mniej niż trzech węzłach chłonnych spada ono do 50% [80, 84, 87],
- rozmiar guza pierwotnego – w miarę zwiększania się jego wymiarów, wzrasta prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, co powoduje skrócenie czasu przeżycia bezobjawowego i całkowitego [87, 80],
- wystąpienie nacieku nowotworowego ściany klatki piersiowej lub skóry gruczołu piersiowego, a także obecność zatorów komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych [87],
- ekspresja receptorów hormonów steroidowych i HER2 – rak potrójnie ujemny (nie wykazujący ekspresji ER, PgR, HER2) charakteryzuje się złym rokowaniem [148, 80, 24],
- płeć – gorszym rokowaniem odznaczają się nowotwory złośliwe sutka u mężczyzn,
- ciąża – stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [148],
- młody wiek (poniżej 35. roku życia) – w tej grupie chorych obserwuje się gorsze rokowanie niż u starszych osób [87].

Rokowanie w raku gruczołu piersiowego jest na ogół dobre, a najlepsze wyniki leczenia osiągnęte są w Stanach Zjednoczonych, gdzie według SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*), wskaźnik standaryzowanych przeżyć 5-letnich dla białych kobiet leczonych w latach 1999-2005 wyniósł 91,3%, a średnio w całej populacji 90,1% [86]. Mimo obserwowanej od początku lat 80. poprawy wyleczalności, wyniki leczenia raka piersi w Polsce są nadal gorsze niż średnia europejska. Względne standaryzowane przeżycia 5-letnie chorych na raka piersi zdiagnozowanych w latach 2000-2002 w Polsce były o ok. 10% gorsze niż średnia w Europie (wg EURO-CARE 4) [45].

Wskaźniki przeżyć względnych w Polsce są wyższe dla kobiet niż dla płci męskiej, co jest szczególnie widoczne w przypadku przeżyć 5-letnich, gdzie różnica sięga niemal 20% (Tabela 7). Najlepszymi wskaźnikami przeżyć względnych charakteryzują się chorzy poniżej 55. roku życia; wraz z wiekiem przeżycie zmniejsza się, zarówno u kobiet i mężczyzn [45].

Tabela 7. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z rakiem piersi w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [45].

Wskaźniki przeżyć względnych			
	1-roczone	3-letnie	5-letnie
Mężczyźni	80,8%	67,5%	56,9%

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Kobiety	92,8%	81,7%	75,0%
Ogółem	93,0%	82,0%	75,0%

Powyżej przedstawione dane dotyczą przeżywalności chorych bez podziału na stadia zaawansowania. Jedyne z danych literaturowych, jakie udało się odnaleźć (Szczeklik) szacują 5-letnią przeżywalność chorych w IV stadium zaawansowania na poniżej 5% [148]. W populacji amerykańskiej, 22% pacjentów w IV stadium zaawansowania przeżywa okres pięciu lat [144].

1.1.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

Rak piersi, podobnie jak inne choroby nowotworowe, znacząco wpływa na pogorszenie się jakości życia pacjentów. Przed leczeniem jakość życia chorych na raka piersi jest obniżona w związku ze świadomością choroby zagrażającej życiu i obawami przed uciążliwym leczeniem i niepewną przyszłością. Jak wykazano, stopień zaawansowania choroby nowotworowej ma wpływ na samopoczucie chorej przede wszystkim w momencie postawienia diagnozy, natomiast w trakcie leczenia i po jego zakończeniu jest znacznie mniejszy. Zarówno działania niepożądane po leczeniu (nudności, wymioty, osłabienie) jak i obniżenie samopoczucia pacjenta prowadzą do pojawienia się trudności w funkcjonowaniu chorego w rodzinie i społeczeństwie. Poza objawami ubocznymi leczenia cytostatykami pojawiają się obawy o skuteczność leczenia i możliwość wystąpienia powikłań odległych. Dodatkowym obciążeniem dla pacjentek jest długi czas trwania leczenia. Wszystkie te czynniki mogą wpływać negatywnie na sferę zdrowia psychicznego chorych. U prawie połowy pacjentek choroba nowotworowa i jej leczenie wpływa na pogorszenie sytuacji finansowej [126]. U pacjentek po zabiegach chirurgicznych istotnym elementem obniżającym jakość życia są dolegliwości bólowe kończyny w obrębie której przeprowadzono zabieg, które utrzymują się nawet kilka lat po leczeniu oraz obrzęk limfatyczny. Zabiegi chirurgiczne, zarówno mastektomia jak i leczenie oszczędzające wpływają negatywnie na obraz ciała pacjentek i wiążą się ze zmniejszeniem aktywności seksualnej [9]. U kobiet poddanych mastektomii obserwuje się nasilenie depresji [147]. Jakość życia pogarsza także bezsenność, zmęczenie oraz problemy finansowe [9].

Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o pięciopunktową skalę sprawności ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), nazywaną także skalą Zubroda lub Zubroda-ECOG-WHO [93].

Tabela 8. Skala sprawności ECOG [93].

Stopień sprawności	Opis
0	brak obecności objawów choroby, sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	obecność objawów choroby, zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, chory spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, chory spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, chory spędza w łóżku cały dzień

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Stopień sprawności	Opis
5	zgon

1.1.8. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z zaleceniami *European Society of Breast Cancer Specialists* (EUSOMA) kompleksowa opieka nad chorymi na raka piersi powinna odbywać się w ramach specjalistycznych jednostek zajmujących się rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi. W chorobie uogólnionej stosuje się przede wszystkim leczenie systemowe – hormonoterapię, chemioterapię, leczenie biologiczne, a także leczenie miejscowe – radioterapię, lub leczenie chirurgiczne [80, 148].

Sytuacje szczególne w leczeniu raka piersi stanowią:

- rak piersi u mężczyzn – charakteryzuje się agresywniejszym przebiegiem; w 90% rak ten jest hormonozależny; leczenie chirurgiczne opiera się na radykalnej zmodyfikowanej mastektomii; leczenie systemowe (także w IV stadium zaawansowania) prowadzi się wg zasad opracowanych dla kobiet,
- rak piersi potrójnie ujemny – stanowi 10-20% wszystkich przypadków raka piersi; zasady leczenia operacyjnego i leczenia uzupełniającego są takie same jak dla innych typów raka piersi, z uwagi na cechy biologiczne nieskuteczne jest zastosowanie hormonoterapii i terapii celowanej,
- rak piersi u kobiet w ciąży – w pierwszych dwóch trymestrach leczeniem z wyboru jest radykalna mastektomia; uzupełniającą chemioterapię, gdy jest wskazana, można zastosować w II i III trymestrze [148].

Leczenie nawrotów

W przypadku nawrotów raka piersi stosuje się leczenie chirurgiczne (mastektomia, limfadenektomia) i/lub radioterapię. W niektórych przypadkach można rozważyć uzupełniające leczenie systemowe w zależności od statusu receptorów steroidowych i HER2 [22, 80]. Chorzy, u których wystąpiły nawroty w postaci rozsianej powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dotyczącymi terapii przerzutowego raka piersi [109].

Leczenie przerzutowego raka piersi

U wielu chorych w dobrym stanie ogólnym można skutecznie opanować proces nowotworowy za pomocą leczenia systemowego, które łagodzi objawy zaawansowanego nowotworu, może prowadzić do remisji ognisk przerzutowych oraz przedłużać życie [148].

Nie można wskazać optymalnego schematu chemioterapii u chorych na zaawansowanego raka piersi. Schematy wielolekowe zwykle pozwalają uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi i dłuższy czas do progresji niż monoterapia. Wybór schematu leczenia (wielo- lub jednolekowa chemioterapia) powinien się opierać na ocenie stanu ogólnej sprawności, zasięgu i tempa progresji nowotworu, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także rodzaju wcześniej stosowanej chemioterapii (leczenie uzupełniające, paliatywne leczenie I linii) [80]. Czas trwania chemioterapii rozsianego raka piersi nie jest jednoznacznie ustalony. Można podać 6-9 kursów chemioterapii, kontynuować leczenie do progresji

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów niepożądanych. Zwykle jednak czas ten zależy od efektu terapii i jakości życia chorej i wymaga wyważenia pomiędzy odnoszonymi korzyściami i powikłaniami [51].

U pacjentów z ekspresją receptorów hormonów steroidowych, wolną dynamiką choroby, z przerzutami do tkanek miękkich i narządów mięszsowych można zastosować hormonoterapię [148, 75]. W ramach hormonoterapii w IV stadium zaawansowania raka piersi zastosowanie mają tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy oraz ablacja jajników i progestageny [148].

U chorych z nasiloną ekspresją HER2 stosuje się trastuzumab (w monoterapii lub w skojarzeniu z hormonoterapią lub chemioterapią) [148, 80]. W przypadku progresji po leczeniu trastuzumabem można zastosować lapatynib (w skojarzeniu z kapecytabiną), ewentualnie pertuzumab lub preparat trastuzumab-emtansyna [75].

Obecnie w Polsce realizowany jest jeden program lekowy obejmujący populację chorych z przerzutowym rakiem piersi, w którym stosuje się trastuzumab (w monoterapii lub skojarzeniu) i lapatynib z kapecytabiną. Do programu kwalifikowani są pacjenci z nadekspresją HER2 i:

- niepowodzeniem chemioterapii z użyciem antracyklin lub przeciwwskazaniami do ich stosowania (trastuzumab+lek cytotoksyczny),
- po niepowodzeniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii opartej na antracyklinach i taksanach (trastuzumab w monoterapii),
- progresją po wcześniejszym leczeniu trastuzumabem (lapatynib+kapecytabina) [113].

Bisfosfoniany stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko wystąpienia kolejnych przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, a także zmniejszają nasilenie bólu i wpływają na poprawę jakości życia. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia bisfosfonianami można zastosować denosumab [80].

W niektórych przypadkach, takich jak wznowa w ścianie klatki piersiowej lub ucisk rdzenia kręgowego wykonuje się zabiegi paliatywne. U chorych z krwawiącymi, cuchnącymi owrzodzeniami stosuje się tzw. mastektomię toaletową. Radioterapia paliatywna ma zastosowanie w przypadku przerzutów do OUN i kości oraz zespołów uciskowo-bólowych spowodowanych przez zmiany nowotworowe [148, 81].

1.1.8.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

Najaktualniejsze polskie wytyczne postępowania w raku piersi zostały opracowane przez Polską Unię Onkologii (PUO) i opublikowane w 2013 roku [80].

Leczenie nawrotów

W zależności od lokalizacji nawrotów, stosuje się leczenie chirurgiczne (limfadenektomię, mastektomię) i/lub radioterapię. Leczenie systemowe jest dopuszczalne wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania jednej z metod miejscowego postępowania [80].

Leczenie przerzutowego raka piersi

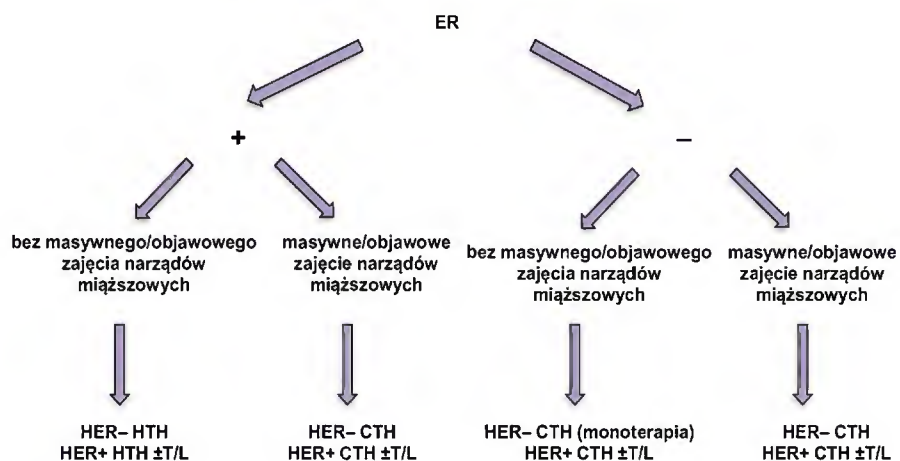
Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Ogólne zasady leczenia przerzutowego raka piersi przedstawia Rysunek 3. U chorych z cechą ER/PgR+ należy zawsze w pierwszej kolejności rozważyć zastosowanie hormonoterapii (tamoksyfen, anastrozol, letrozol, eksemestan, goserelina, leuprorelina, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu). Rodzaj hormonoterapii zależy przede wszystkim od stanu menopauzalnego chorej. Nie należy stosować równocześnie hormonoterapii i chemioterapii [80].

Chemioterapię należy zastosować u chorych:

- z szybką progresją nowotworu i z masywnym zajęciem narządów mięszkowych lub obecnością objawów wymagających uzyskania szybkiego efektu terapeutycznego,
- bez ekspresji ER lub/i PgR,
- w przypadku braku odpowiedzi na hormonoterapię (pacjenci z nadekspresją ER/PgR) [80].

Rysunek 3. Leczenie systemowe pierwszej linii zaawansowanego raka piersi [80].



HTH – hormonoterapia, CTH – chemioterapia, T – trastuzumab, L –lapatynib

Chore na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ odnoszą korzyści z leczenia trastuzumabem w monoterapii, w skojarzeniu ze schematami chemioterapii nie zawierającymi antracyklin (ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych) oraz z hormonoterapią. Ponadto w niektórych sytuacjach klinicznych (najczęściej progresji po wcześniejszym leczeniu m.in. antracyklinami, taksoidami, trastuzumabem) uzasadnione może być leczenie oparte na lapatynibie z kapecytabiną/letrozolem, koniugacie trastuzumab-emtansyna lub pertuzumabie [80].

Do schematów chemioterapii stosowanych w uogólnionym raku piersi należą:

- AC: doksorubicyna 60 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1, rytm 21 dni,
- EC: epirubicyna 75 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1, rytm 21 dni,
- CAF: 5-fluorouracyl 500 mg/m² p.o. dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1, rytm 21 dni,
- CEF: 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1, epirubicyna 75–100 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid, 500 mg/m² i.v. dzień 1, rytm 21 dni.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- CMF: cyklofosfamid 100 mg/m² p.o. dni 1-14, metotreksat 40 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, 5-fluorouracyl 600 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, rytm 28 dni,
- AT: dokсорubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, docetaksel 75 mg/m² i.v. dzień 1 (wlew 1-godzinny), rytm 21 dni,
- AP: dokсорubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, paklitaksel 220 mg/m² i.v. dzień 2 (wlew 3-godzinny), rytm 21 dni,
- dokсорubicyna 20 mg/m² i.v. dzień 1 co 7 dni lub 60–75 mg/m² i.v. co 21 dni lub pegylowana dokсорubicyna liposomalna 50 mg/m² i.v. co 28 dni, bądź niepegylowana dokсорubicyna liposomalna 60–75 mg/m² i.v. co 21 dni, rytm 21 dni,
- NA: winorelbina 25 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, dokсорubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1 lub 25–30 mg/m² dzień 1 i 8, rytm 21 dni,
- paklitaksel 80 mg/m² i.v. co 7 dni,
- docetaksel 60–100 mg/m² i.v. dzień 1, rytm 21 dni [80].

Schematy stosowane głównie w II i kolejnych liniach leczenia:

- NF: winorelbina 25 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1 i 8 lub 750 mg/m² i.v. dzień 1-5 (ciągły wlew) lub kapecytabina 950 mg/m² p.o. 2 x dziennie dni 1-14, cykl 21 dni,
- DC: docetaksel 75 mg/m² i.v. dzień 1, kapecytabina 950 mg/m² p.o. 2 x dziennie dzień 1-14, cykl 21 dni,
- PG: paklitaksel 175 mg/m² i.v., gemcytabina 1250 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, cykl 21 dni,
- KG: karboplatyna AUC2 i.v. dzień 1 i 8, gemcytabina 1000 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, cykl 21 dni,
- kapecytabina: 2500 mg/m² p.o. (2 dawki x 1250 mg/m²) dzień 1-14, cykl 21 dni,
- winorelbina 25–30 mg/m² i.v. dzień 1 i 8 lub 60–80 mg/m² p.o. dzień 1 i 8, rytm 21 dni lub dawkowanie ciągłe 1x w tygodniu,
- erybulina: 1,4 mg/m² i.v. dzień 1 i 8, cykl 21 dni [80].

U chorych z przerzutami do kości mogą być zastosowane bisfosfoniary (pamidronian, klodronian, zolendronian) lub denosumab. U wielu chorych na uogólnionego raka piersi (np. przerzuty do kości czy OUN) istotną rolę odgrywa paliatywna radioterapia, a w wybranych sytuacjach – paliatywne leczenie chirurgiczne [80].

1.1.8.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów dotyczących zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na przerzutowego raka piersi opublikowanych przez następujące organizacje :

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2015,*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) – 2014,*
- *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) – 2013,*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO) – 2012,*
- *Spanish Society for Medical Oncology (SEOM) – 2010,*
- *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) – 2009,*

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- *World Health Organization (WHO) – 2006.*

W tabeli poniżej zebrano przegląd wymienionych wytycznych (Tabela 9).

Tabela 9. Wytyczne organizacji międzynarodowych dotyczące postępowania klinicznego w przerzutowym raku piersi.

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego¹**leczenie choroby rozianej lub stadium IV de novo**

- w przypadku przerzutów do kości terapia zoledronianem, alendronianem, pamidronianem
- schematy leczenia zależne od statusu ER/PgR i HER2+
- hormonoterapia: inhibitory aromatazy, antagoniści receptora estrogenowego, selektywne modulatory receptora estrogenowego
- ER+ lub/i PR+, HER2-ujemne lub HER-dodatnie – leczenie hormonalne lub ablacja/supresja jajników i terapia hormonalna/selektywne modulatory receptora estrogenowego; w przypadku objawowego zajęcia narządów trzewnych – chemioterapia
- ER- i PR-ujemne lub ER+ lub/i PR+ oporne na hormonoterapię i HER-ujemne – chemioterapia lub gdy przuty tylko do tkanek miękkich/bezobjawowe trzewne w nielicznych przypadkach można rozważyć kolejny cykl hormonoterapii³
- gdy brak korzyści klinicznych po 3 kolejnych liniach chemioterapii lub ECOG ≥ 3 należy rozważyć leczenie paliatywne
- ER- /PR- lub ER+ lub/i PR+ oporne na hormonoterapię: HER+ – postępowanie na podobnych zasadach jak w HER-, należy jednak wdrożyć leczenie celowane - schematy pertuzumab+trastuzumab+taksan lub trastuzumab \pm chemioterapia
- gdy brak korzyści klinicznych po 3 kolejnych liniach leczenia (celowanego lub/i chemioterapii) lub ECOG ≥ 3 rozważyć leczenie paliatywne
- oporność na hormonoterapię – brak korzyści klinicznych po 3 kolejnych liniach leczenia hormonalnego

NCCN² [109]**schematy chemioterapii (nawroty lub stadium przerzutowe)**

- brak dowodów na lepszą skuteczność schematów skojarzonych w porównaniu do sekwencyjnego stosowania pojedynczych leków
- preferowane w monoterapii – antracykliny: dokсорubicyna, pegylowany liposomalny preparat dokсорubicyny, taksany: paklitaksel, antymetabolity: kapecytabina, gemcytabina, inhibitory polimerazy tubuliny: winorelbina, erybulina
- alternatywnie w monoterapii – cyklofosfamid, karboplatyna, docetaksel, paklitaksel w postaci kompleksu z albuminą, cisplatyna, epirubicyna, iksabepilon,
- polichemioterapia - CAF, CEF, AC, EC, CMF, DC, GT, PG, KG, paklitaksel+bewacyzumab
- preferowane schematy w pierwszej linii leczenia HER+ – pertuzumab+trastuzumab+docetaksel (kategoria 1)², pertuzumab+trastuzumab+paklitaksel
- inne schematy w pierwszej linii leczenia HER+ – trastuzumab w monoterapii lub skojarzeniu z paklitakselem \pm karboplatyną, docetakselem, winorelbina, kapecytabina
- schematy leczenia po wcześniejszej ekspozycji na trastuzumab – trastuzumab emtansyny (preferowany), lapatinib+kapecytabina, trastuzumab+kapecytabina, trastuzumab+lapatinib, trastuzumab+inne cytostatyki (należy unikać łączenia trastuzumabu/pertuzumabu z antracyklinami z powodu kardiotoksyczności)

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego¹

- u większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z guzem estrogenozależnym leczeniem I linii powinna być hormonoterapia
- u pacjentów w zaawansowanym stadium raka piersi, ER+, z objawową chorobą przerzutową z zajęciem narządów mięszszowych należy rozważyć chemioterapię jako leczenie pierwszego rzutu
- chorych ER+ z zaawansowanym rakiem piersi, u których pierwszą linią leczenia była chemioterapia, zaleca się po jej ukończeniu zaproponowanie hormonoterapii
- należy rozważyć polichemioterapię u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy są w stanie tolerować zwiększoną toksyczność terapii
- pacjenci z zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie mogą być poddani leczeniu antracyklinami (z powodu przeciwwskazań lub wcześniejszego leczenia antracyklinami) powinni być leczeni wg schematu: I linia leczenia – docetaksel w monoterapii, II linia – winorelbina lub kapecytabina w monoterapii, III linia – kapecytabina lub winorelbina w monoterapii (gdy nie były stosowane w II linii leczenia)
- gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksellem jest rekomendowana w leczeniu przerzutowego raka piersi u pacjentów bez przeciwwskazań do monoterapii docetakselu lub schematem docetaksel+kapecytabina
- u pacjentek z przerzutami do kości należy rozważyć bisfosfoniary oraz radioterapię wiązką zewnętrzną (EBR, ang. *external beam radiotherapy*) w celu ograniczenia dolegliwości bólowych
- zasadność profilaktycznej interwencji chirurgicznej powinna być oceniona przez chirurga-ortopedę z uwzględnieniem ryzyka złamań kości długich
- pacjentkom z resekcyjnymi przerzutami do mózgu, w dobrym stanie ogólnym i kontrolowaną chorobą przerzutową można zaproponować leczenie chirurgiczne i radioterapię; pacjentom u których resekcja jest niemożliwa należy zaproponować radioterapię całej głowy, chyba że rokowanie dla nich jest bardzo złe; u chorych, którzy przeszli operację i/lub radioterapię – rehabilitacja; u chorych, u których aktywna terapia przerzutów do mózgu nie jest możliwa, należy rozważyć specjalistyczną terapię paliatywną
- w nawrotach raka piersi – leczenie chirurgiczne+radioterapia (1 C)
- u chorych z rakiem hormonozależnym lub nieznanym statusem ER i PgR – pierwszą linią leczenia jest hormonoterapia (u chorych przed menopauzą także zahamowanie czynności jajników)
- wskazania do chemioterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi obejmują: oporne na leczenie hormonalne guzy hormonozależne lub guzy bez ekspresji receptorów hormonów steroidowych, choroba szybko postępująca/objawowe zajęcie narządów, choroba zagrażająca życiu
- wybór pomiędzy polichemioterapią a sekwencyjnym stosowaniem monoterapii powinien brać pod uwagę rokowanie, stan sprawności pacjenta, potrzebę szybkiej kontroli objawów i profil toksyczności leku
- preferowanym leczeniem pierwszej linii są schematy oparte na antracyklinach lub/i taksanach (1A)
- u pacjentów z opornością na antracykliny, którzy nie stosowali wcześniej taksanów, w kolejnych liniach chemioterapii mogą być rozważone schematy oparte na taksanach (monoterapia lub w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiną) (1A)
- trastuzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z lekiem nie należącym do grupy antracyklin lub hormonoterapią jest leczeniem z wyboru u pacjentów HER2+
- z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami ze strony układu sercowego (1A)
- u kobiet z przerzutowym rakiem piersi dodatkowe zastosowanie bewacyzumabu w czasie chemioterapii (w ramach I lub II linii leczenia) nie jest zalecane (1A)
- w przerzutach do kości – bisfosfoniary+leczenie systemowe (1 A), radioterapia (1 A)

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego¹

- w przypadku niewielkiej liczby przerzutów do mózgu, które mogą być resekcyjne, należy przeprowadzić leczenie radiochirurgiczne lub chirurgiczne z naświetlaniem całego mózgu, u pacjentów z przerzutami nieresekcyjnymi zaleca się radioterapię całego mózgu (2 C)
- leczenie nawrotów – wycięcie chirurgiczne±radioterapia; w przypadkach nieresekcyjnych leczenie systemowe (III, B) i ew. radioterapia w celu zmniejszenia masy guza; rola leczenia systemowego po wycięciu chirurgicznym (tzw. leczenie pseudoadiuwantowe) nie jest jednoznacznie określona, znaczenie chemioterapii jest oceniane obecnie w badaniach klinicznych (II, B); mimo braku dowodów na skuteczność hormonoterapii może być rozważona z uwagi na małą toksyczność (II, B), podobnie jak trastuzumab (gdy nie był wcześniej stosowany); u pacjentów u których nie można zastosować terapii z intencją wyleczenia podstawą jest leczenie systemowe
- chorym z przerzutowym rakiem piersi zaleca się udział w badaniach klinicznych
- obszary leczenia systemowego: hormonoterapia, chemioterapia, terapie celowane (trastuzumab, lapatynib), leki hamujące resorpcję kości (bisfosfoniary, denosumab) (I, A)
- schematy chemioterapii, ich czas trwania i liczba powinny być dobrane indywidualnie
- u pacjentów bez bezpośrednio zagrażających życiu objawów preferowana jest monochemioterapia
- leczeniem z wyboru u pacjentów z ekspresją receptorów steroidowych jest hormonoterapia (nie wskazana jedynie gdy należy uzyskać szybkość odpowiedzi na leczenie), która może być skojarzona z leczeniem celowanym u chorych HER2+
- chemioterapię jako leczenie pierwszej linii zaleca się u pacjentów bez ekspresji receptorów steroidowych/potrójnie ujemnych/z objawowym zajęciem narządów mięszczywych/opornych na hormonoterapię
- u chorych HER2+, ze wskazaniami do chemioterapii zaleca się jej skojarzenie z lekami anty-HER2
- schematy oparte na taksanach powinny być standardowym leczeniem pierwszej linii u pacjentów wykazujących progresję po leczeniu adiuwantowym opartym na antracyklinach, nie zawierających taksanów (I, A)
- brak standardów w leczeniu pacjentów wymagających chemioterapii II i kolejnych linii leczenia; leczenie kolejnych linii może być rozważone u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i odpowiadającym na wcześniejszą chemioterapię
- wszystkim pacjentom HER2+ rekomenduje się leczenie celowane (trastuzumab, lapatynib) w monoterapii lub skojarzeniu (I, A)
- wskazaniem do paliatywnej radioterapii są przerzuty do mózgu i kości
- leczenie chirurgiczne i radioterapia w wybranych przypadkach (ograniczona liczba przerzutów)

schematy chemioterapii

- zawierające antracykliny: dokсорubicyna/epirubicyna w monoterapii, dokсорubicyna/epirubicyna+cyklofosfamid, dokсорubicyna liposomalna±cyklofosfamid, 5-fluorouracyl+dokсорubicyna/epirubicyna+cyklofosfamid
- zawierające taksany: paklitaksel/docetaksel w monoterapii, nab-paklitaksel, antracykliny (dokсорubicyna/epirubicyna)+taksany (paklitaksel/docetaksel), docetaksel +kapecytabina, paklitaksel+gemcytabina/winorelbina/karboblatyna
- nowe leki cytotoksyczne: erybulina, iksabepilon
- schematy nie zawierające antracyklin: cyklofosfamid+metotreksat+5-fluorouracyl, schematy zawierające platynę (np. cisplatyna+5-fluorouracyl, karboblatyna+gemcytabina), kapecytabina+winorelbina, winorelbina ± gemcytabina, cyklofosfamid p.o.±metotreksat

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego¹

- hormonoterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z guzami hormonozależnymi (ER/PgR+), bez agresywnych objawów wynikających z zajęcia narządów trzewnych
- chemioterapie – objawowe zajęcie narządów trzewnych, oporność na hormonoterapię, ER/PgR-ujemne u pacjentów HER2+ hormonoterapia/chemioterapia powinna być skojarzona z trastuzumabem lub trastuzumabem w monoterapii
- trastuzumab może być kojarzony z taksami, winorelbina, karboplatyną, kapecytabiną
- lapatynib i kapecytabina – w przypadku progresji po leczeniu trastuzumabem
- wybór chemioterapii powinien być zindywidualizowany i uwzględniać czynniki ryzyka; brak standardowych schematów chemioterapii
- schematy wielolekowe powinny być proponowane pacjentom z szybko postępującą chorobą
- możliwe schematy chemioterapii: oparte na antracyklinach i/lub taksanach (także w oporności na antracykliny), winorelbina/kapecytabina/związki platyny w oporności na antracykliny i taksany
- hormonoterapia jest zalecanym leczeniem pierwszej linii u kobiet z guzem hormonozależnym
- u niektórych chorych z niewielką liczbą ognisk przerzutowych można rozważyć leczenie chirurgiczne
- chemioterapia w pierwszej linii leczenia u chorych z guzami niehormonozależnymi oraz hormonozależnymi opornymi na terapię endokrynną a także objawowym zajęciem narządów miękkich, szybką progresją (bez względu na stan receptorów)
- sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków cytotoksycznych o udowodnionej skuteczności w raku piersi jest alternatywą dla standardowych schematów wielolekowych z wyjątkiem pacjentów z szybko postępującym zajęciem narządów miękkich
- nie jest możliwe zdefiniowanie optymalnego leczenia pierwszej linii, aczkolwiek najczęściej używane pozostają schematy oparte na antracyklinach
- chemioterapia pierwszej linii: antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna) i taksany (paklitaksel, docetaksel, nab-paklitaksel) w monoterapii i skojarzeniu; u chorych którzy otrzymywali w leczeniu adiuwantowym antracykliny należy rozważyć taksany jako leczenie pierwszej linii
- chemioterapia u chorych opornych na antracykliny – taksany w monoterapii lub w schematach wielolekowych
- chemioterapia raka piersi opornego na antracykliny i taksany – kapecytabina, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, iksabepilon, winorelbina w monoterapii lub skojarzeniu
- u pacjentów z nadekspresją HER2 rekomendowanym leczeniem I linii jest trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na lekach nieantracyklinowych bez względu na wiek i wcześniejsze formy chemioterapii adiuwantowej
- trastuzumab w monoterapii może być stosowany u chorych z powolnym przebiegiem choroby lub osłabionych
- lapatynib w monoterapii lub skojarzeniu z kapecytabiną – progresji po leczeniu trastuzumabem lub u pacjentów HER2+ którzy mają przerzuty do OUN

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego¹

- pacjenci z wznową lokalną – leczenie chirurgiczne±radioterapia, po leczeniu lokalnym należy rozważyć leczenie systemowe (hormonoterapia lub chemioterapia, jak w przypadku nawrotów rozszianych/stadium uogólnionego)
- w leczeniu choroby uogólnionej (i nawrotów rozszianych) zaleca się terapie o zminimalizowanej toksyczności, w miarę możliwości chorym powinno oferować się terapię hormonalną
- pacjenci z przerzutami do kości mogą być leczeni zoledronianem lub pamidronianem (gdy oczekiwane przeżycie jest większe lub równe trzem miesiącom oraz funkcja nerek nie jest zaburzona); bisfosfony mogą być dodatkiem do chemioterapii lub terapii hormonalnej
- wskazaniami do hormonoterapii nawrotów lub choroby rozszianej są: guzy estrogeno/progesteronozależne, przerzuty tylko do kości lub tkanek miękkich, bezobjawowe zajęcie narządów mięszczywych
- wskazaniami do chemioterapii są: brak ekspresji ER i PgR, objawowe zajęcie narządów mięszczywych, guzy odporne na hormonoterapię
- preferowane schematy w I linii leczenia: antracykliny, taksany, CMF
- preferowane schematy w II linii leczenia: gdy terapia pierwszej linii była oparta na antracyklinach lub CMF – taksany, gdy terapią pierwszej linii były taksany – terapia oparta na antracyklinach lub CMF, inne schematy leczenia obejmujące kapecytabinę, 5-fluorouracyl, winorelbina, mitoksantron
- u pacjentów z nadekspresją HER2 można rozważyć trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem lub winorelbina; trastuzumab skojarzony z AC, ale ten schemat leczenia cechuje się znaczną kardiotoxycznością
- brak odpowiedzi na dwie linie chemioterapii lub ECOG≥3 jest wskazaniem do BSC
- pacjenci z przerzutowym rakiem piersi mogą odnieść korzyść z lokalnej radioterapii, leczenia chirurgicznego, lokalnej chemioterapii (np.dokanafłowe podanie metoreksatu)

¹W nawiasach podano siłę zaleceń. ² Wszystkie zalecenia NCCN należą do kategorii 2A, chyba, że zaznaczono inaczej. ³W niektórych przypadkach, w badaniu ekspresji ER i/lub PgR, obserwuje się wyniki fałszywie negatywne i może istnieć pewna niezgodność w ekspresji ER i/lub PgR w ognisku pierwotnym i przerzutowym, stąd w takiej sytuacji terapia hormonalna może być rozważona u pacjentów z bezobjawowym zajęciem narządów mięszczywych.

AC – cyklofosfamid,doksorubicyna, TC – docetaksel,cyklofosfamid, CAF – flurouracyl, cyklofosfamid, doksorubicyna, CEF – flurouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, CMF –cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, EC – epirubicyna, cyklofosfamid , GT – gemtacytamina,paklitaksel, BSC – najlepsze możliwe leczenie objawowe (ang. *best supportive care*)

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Wytyczne postępowania klinicznego (polskie i zagraniczne) prezentują spójne stanowiska dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi. Metoda leczenia stadium przerzutowego jest zależna od statusu receptorów hormonów steroidowych oraz HER2. U pacjentów bez objawowego zajęcia narządów mięszkowych, z guzem estrogenozależnym pierwszą linią leczenia wg wytycznych powinna być hormonoterapia (u pacjentek przed menopauzą supresja/abłacja jajników, u pacjentek po menopauzie m.in. inhibitory aromatazy, antagoniści receptora estrogenowego, selektywne modulatory receptora estrogenowego); wskazaniem do chemioterapii w tej grupie pacjentów jest oporność na leczenie hormonalne. Pozostałe wskazania do chemioterapii stadium przerzutowego obejmują objawowe zajęcie narządów mięszkowych oraz brak ekspresji ER.

Specjalną grupę chorych stanowią pacjenci z nadekspresją HER2. W leczeniu guzów HER2-pozytywnych zaleca się skojarzenie hormonoterapii i/lub chemioterapii z przeciwciałem anti-HER2 (najczęściej wymieniany jest trastuzumab) lub monoterapię omawianym przeciwciałem. Schematy chemioterapii z zastosowaniem trastuzumabu nie powinny zawierać antracyklin; zaleca się łączenie trastuzumabu z taksanami (docetaksel, paklitaksel), ewentualnie z winorelbina lub kapecytabina.

Nie można wskazać jednego, optymalnego schematu chemioterapii u chorych na przerzutowego raka piersi. Chemioterapia stadium przerzutowego wg wytycznych powinna opierać się na antracyklinach (doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna) i taksanach (docetaksel, paklitaksel); zastosowanie mają także antymetabolity pirymidynowe (gemcytabina, kapecytabina), inhibitory polimeryzacji mikrotubul (erybulina, winorelbina), związki platyny (karboplatyna, cisplatyna) i iksabepilon. Preferowanymi przez wytyczne NCCN cytostatykami w monoterapii są doksorubicyna, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina i erybulina. W polichemioterapii zaleca się łączenie antracyklin z cyklofosfamidem lub/i 5-fluorouracylem, skojarzenie cyklofosfamidu z 5-fluorouracylem i metotreksatem, a także antymetabolity pirymidynowe wraz z taksanami lub związkami platyny (kapecytabina z docetakselem, gemcytabina z paklitakselem lub karboplatyną).

U pacjentek z przerzutami do kości należy rozważyć leczenie pozwalające ograniczyć resorpcję kości – zolendronian, alendronian lub pamidronian. Pacjentom z resekcyjnymi przerzutami do mózgu, w dobrym stanie ogólnym i kontrolowaną chorobą przerzutową można zaproponować leczenie chirurgiczne i radioterapię, u chorych z nieresekcyjnymi przerzutami do mózgu zaleca się radioterapię całego mózgu.

1.2. Chłoniaki nieziarnicze

1.2.1. Definicje

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych – NK. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej T (12%) i komórek NK (2%) [148, 157]. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżniamy ponad 40 typów chłoniaków nieziarniczych, spośród których najczęściej występujące rodzaje to:

- chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) – 30%,

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- chłoniak grudkowy (FL, ang. *follicular lymphoma*) – 20%,
- szpiczak plazmocytowy (MP, ang. *myeloma plasmolyticum*) – 15%,
- chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. *marginal zone lymphoma*) – 10%,
- chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL-NOS ang. *peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified*) – 7,6% ,
- przewlekła białaczka limfatyczna/chłoniak z małych limfocytów (CLL/SLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*) – 6,5%,
- chłoniak z komórek płaszczka (MCL, *mantle cell lymphoma*) – 6% [148, 157].

Dla celów klinicznych, aby ułatwić wybór metody leczenia, chłoniaki nieziarnicze dzieli się na chłoniaki o powolnym przebiegu (indolentne), dużym stopniu złośliwości (agresywne) oraz chłoniaki bardzo agresywne (Tabela 10) [148, 157].

Tabela 10. Klasyfikacja kliniczna wybranych chłoniaków nieziarniczych [148, 157].

Chłoniaki indolentne	Chłoniaki agresywne	Chłoniaki bardzo agresywne
chłoniak grudkowy (FL)	chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)	chłoniak/ białaczka limfoblastyczna T-komórkowa (T-ALL/LBL)
przewlekły chłoniak/ białaczka limfatyczna (CLL/SLL)	chłoniak z komórek płaszczka (MCL) ¹	
chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) ²	chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL-NOS)	

¹Istnieje pewna rozbieżność w klasyfikacji MCL, w zależności od źródła klasyfikowany jest jako chłoniak agresywny [148] lub indolentny [6]. ² Do chłoniaków strefy brzeżnej zaliczamy: śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, ang. *splenic marginal zone lymphoma*), pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT (MALT), chłoniak pozawęzłowy strefy brzeżnej (NMZL, ang. *nodal marginal zone lymphoma*) [83].

Zgodnie z opinią eksperta medycznego zwyczajowo do NHL nie zalicza się szpiczaka plazmocytoowego (MP) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych limfocytów (CLL/SLL; rozgraniczenie między tymi jednostkami chorobowymi jest jedynie teoretyczne i wiąże się z różną liczbą limfocytów stwierdzanych we krwi obwodowej, wskazania i schemat leczenia w praktyce klinicznej pozostaje taki sam dla obu jednostek). Szczeklik [148] w grupie NHL umieszcza ostrą białaczkę limfoblastyczną/chłoniaka limfoblastycznego B/T-komórkowego (B/T-ALL/LBL). ALL/LBL cechują się precyzyjnie określonym protokołem leczenia, nie są także omawiane w wytycznych leczenia NHL [108]. Ponadto w opinii eksperta niniejsze opracowanie powinno obejmować wg klasyfikacji ICD-10 kody C82, C83, C84, C85, C96 (kod ALL w klasyfikacji ICD-10 to 91.0).

Mając na uwadze te informacje, analiza będzie dotyczyć następujących typów chłoniaków:

- chłoniak grudkowy (FL),
 - chłoniaki strefy brzeżnej (MZL),
 - chłoniak z komórek płaszczka (MCL),
 - chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL),
 - chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony (PTCL-NOS).
- } indolentne
- } agresywne

1.2.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Zapadalność i chorobowość

Częstość występowania NHL (ICD C82-C85, C96) zależy od obszaru geograficznego i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet [148]. Szacuje się, że chłoniaki nieziarnicze diagnozuje się rocznie u ponad 350 000 osób na świecie. Najwyższe współczynniki zachorowalności obserwuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej 10/100 000). Najniższa zachorowalność charakteryzuje środkową i południowo-wschodnią Azję (<3/100 000). W Europie niską częstość występowania obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce [38]. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę, a drugi na 6. i 7. dekadę życia [148, 44]. Najczęściej występującą postacią NHL u dorosłych w Europie i Ameryce Północnej jest chłoniak z dużych komórek B (DLBCL) [87]. Drugim najczęściej występującym NHL jest chłoniak grudkowy (FL), który stanowi 20% wszystkich chłoniaków nieziarniczych i 70% chłoniaków indolentnych [92].

Zapadalność na NHL stale rośnie choć przyczyna tego zjawiska nie jest dobrze poznana. W ciągu ostatnich trzech dekad zachorowalność na chłoniaki nieziarnicze w Polsce, mierzona współczynnikiem standaryzowanym, zwiększyła się u obu płci. Można wyróżnić dwa okresy: ostatnie dwie dekady XX wieku z szybszym tempem wzrostu i pierwszą dekadę XXI wieku z wolniejszym wzrostem [38].

Zgodnie z danymi KRN chłoniaki nieziarnicze dużo częściej dotyczą dorosłych niż dzieci – w Polsce w 2012 roku odnotowano 61 zachorowań wśród dzieci i młodzieży poniżej 19. roku życia wobec 3017 zachorowań w pozostałych grupach wiekowych. U dzieci zdecydowanie częściej chorują chłopcy (80% przypadków NHL). Najczęstszym typem chłoniaków w Polsce są formy rozlane, a najrzadziej występują postaci obwodowe i skórne z komórek T (Tabela 11) [44].

Tabela 11. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na chłoniaki nieziarnicze w Polsce w 2012 roku wg KRN [44].

Płeć	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany ¹
chłoniaki nieziarnicze (NHL) ogółem			
Mężczyźni	1577	8,46	5,86
Kobiety	1501	7,5	4,2
chłoniak grudkowy (C82)			
Mężczyźni	136	0,7	0,5
Kobiety	216	1,1	0,7
chłoniaki rozlane (C83)			
Mężczyźni	889	4,8	3,3
Kobiety	782	3,9	2,1
chłoniak obwodowy i skórny z komórek T (C84)			
Mężczyźni	142	0,8	0,6

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Kobiety	100	0,5	0,3
postacie nieokreślone NHL (C85)			
Mężczyźni	379	2,0	1,4
Kobiety	361	1,8	1,0
inne i nieokreślone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (C96)			
Mężczyźni	31	0,2	0,1
Kobiety	42	0,2	0,1

¹Określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [44].

Wg informacji z KRN, w 2012 roku żyło w Polsce 13 125 osób z chłoniakami nieziarniczymi rozpoznanymi w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyły 8 509 osoby (chorobowość 5-letnia) [44].

Tabela 12. Chorobowość chłoniaków nieziarniczych w Polsce w 2012 roku [44].

	Chorobowość	
	5-letnia	10-letnia
Mężczyźni	4 289	6 545
Kobiety	4 220	6 580
Ogółem	8 509	13 125

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej w zakresie analizowanego wskazania zostało zamieszczone w dokumencie „Mitoxantron-Ebewe® – analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [102].

Umieralność

Umieralność na NHL w Polsce wzrosła na przestrzeni lat – zarówno wśród mężczyzn jak i u kobiet obserwowano wzrost umieralności z powodu NHL do początku XXI wieku, kiedy nastąpiło zatrzymanie wzrostu [38].

Liczba zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych zaczyna zwiększać się po 50 roku życia u obu płci, a najczęściej zgonów notuje się u osób w wieku powyżej 75 lat. Surowe wskaźniki umieralności dla obu płci kształtują się na podobnym poziomie, wyraźna różnica jest widoczna w przypadku współczynnika standaryzowanego, który dla mężczyzn wynosi 2,7/100 000, natomiast dla kobiet 1,9/100 000. Największą śmiertelność obserwuje się dla chłoniaków rozlanych i nieokreślonych [44]. Umieralność z powodu chłoniaków nieziarniczych jest w Polsce niższa niż średnia dla Unii Europejskiej, która jest równa 3,6/100 000 u płci męskiej i 2,2/100 000 u płci żeńskiej [38].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 13. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na NHL w 2012 roku w Polsce [44].

Płeć	Liczba zgonów	Umieralność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany ¹
NHL			
Mężczyźni	808	4,3	2,7
Kobiety	806	4,1	1,9
chłoniak grudkowy (C82)			
Mężczyźni	65	0,3	0,2
Kobiety	56	0,3	0,1
chłoniaki rozlane (C83)			
Mężczyźni	241	1,3	0,8
Kobiety	261	1,3	0,6
chłoniak obwodowy i skórny z komórek T (C84)			
Mężczyźni	59	0,3	0,2
Kobiety	49	0,2	0,1
postacie nieokreślone NHL (C85)			
Mężczyźni	373	2,0	1,2
Kobiety	361	1,8	0,9
inne i nieokreślone nowotwory złośliwe tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych (C96)			
Mężczyźni	71	0,4	0,3
Kobiety	79	0,4	0,2

¹Określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [44].

1.2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości chłoniaków nieziarnicznych nie jest znana [148, 87, 137]. Do czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na NHL należą czynniki:

- genetyczne – konkretne genotypy enzymów biorących udział w metabolizmie ksenobiotyków (m.in. CYP2E1-intron 6, EPHX-egzon 3, GSTP-egzon 5) [145],
- środowiskowe – większą zachorowalność obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego, rolników, osób narażonych na kontakt z azbestem, benzenem, promieniowaniem jonizującym,

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- wirusowe – zakażenia ludzkim wirusem limfocytotropowym typu 1, wirusem Epsteina- Barr, ludzkim wirusem niedoboru odporności, ludzkim wirusem herpes typu 8, wirusem zapalenia wątroby typu C,
- bakteryjne – zakażenia *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdoferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci* [148, 14, 137],
- immunologiczne – choroby autoimmunizacyjne m.in. choroba Hashimoto, zespół Sjörgena, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów; stany upośledzonej odporności – zespół Wiskotta-Aldricha, zespół ataksja-teleangiektazja i inne wrodzone zespoły niedoboru odporności, leczenie immunosupresyjne,
- chemioterapia – zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią [148, 137].

Bez względu na czynnik etiologiczny mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji ekspresji onkogenów lub utratą funkcji genów supresorowych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące chłoniakom B-komórkowym to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych w okolicę genowych *loci* regulatorowych dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin na chromosomie 18 i 14. Dla limfocytów T i ich prekursorów obszarami tymi są genowe *loci* regulatorowych części genów kodujących podjednostki receptora T-komórkowego na chromosomie 14 i 7 [148]. Charakterystyczne mutacje w genach supresorowych dotyczą głównie genów *p53* [148] i *retinoblastoma* [148, 37]. Udowodniony wpływ na przebieg kliniczny NHL mają także zaburzenia strukturalne chromosomów 1, 6,7,11,13 i 17, stwierdzane jako wtórne aberracje cytogenetyczne w ponad połowie NHL. Ich występowanie wiąże się z narastaniem lekooporności komórek chłoniakowych, mniejszym odsetkiem uzyskiwanych remisji i krótszym czasem przeżycia chorych, bez względu na typ histopatologiczny chłoniaka [148].

1.2.4. Obraz kliniczny

Jedną z najczęstszych przyczyn zgłaszania się chorych do lekarza jest powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), obecność guzów w obszarze pozawęzłowym i objawów ogólnych (gorączka, poty nocne, spadek masy ciała). Z wyjątkiem chłoniaka wielkokomórkowego rozlanego węzły chłonne powiększają się powoli i są niebolesne [148, 157]. U niektórych chorych guz może przyjmować duże rozmiary (zajmować 1/3 szerokości klatki piersiowej lub mieć >10cm średnicy w innych lokalizacjach), w takich przypadkach stosuje się termin *bulky* [68]. W niektórych przypadkach może dojść do zespołu żyły głównej górnej i obecności płynu w jamie opłucnej (duża masa powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia) lub wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych (ucisk na żyłę główną dolną przez powiększone węzły w jamie brzusznej) [148]. Chorzy mogą odczuwać objawy guza w obszarach pozawęzłowych takie jak bóle brzucha, często związane z powiększeniem śledziony (splenomegalia), objawy niedrożności przewodu pokarmowego, duszności, objawy neurologiczne. U chorych na NHL może występować niedokrwistość, małopłytkowość i leukopenia (gdy dojdzie do naciekania szpiku), krwawienia oraz żółtaczkę, związana z naciekaniem wątroby przez komórki chłoniakowe [148, 157]. Do innych narządów, w których dochodzi do nacieków chłoniaków należy

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

skóra, gruczoły wydzielania wewnętrznego (tarczycy), ślinianki, rzadziej serce wraz z osierdziem, nerki i nadnercza, narządy rozrodcze [157].

1.2.5. Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się na podstawie badania histologicznego, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofeotypowe, które różnicują chłoniaki ze zmianami odczynowymi i nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego (B-komórkowy – markery pan-B CD19, CD20, CD22, CD79a; T-komórkowego – markery pan T: CD2, CD3, CD7; komórek NK – CD16, CD56) [148, 157]. W przypadkach wątpliwych badania te mogą być uzupełnione oceną immunofenotypową z wykorzystaniem szerszego panelu przeciwciał monoklonalnych. Rzadziej diagnostykę NHL uzupełnia się badaniami cytogenetycznymi i molekularnymi [148]. W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie NHL uzupełnia się oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (Tabela 14) i określeniem czynników rokowniczych, wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, ang. *International Prognostic Index*) [148]. U chorych z chłoniakami grudkowymi, wskaźnik IPI jest mniej przydatny niż w innych podtypach ze względu na niewielką liczbę chorych w grupie o niskim ryzyku i stosunkowo małą różnicę między przeżyciem chorych w grupie o pośrednim i wysokim ryzyku. Dla tego typu chłoniaka opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*), w którym w miejscu liczby zmian pozawęzłowych IPI wprowadza się poziom hemoglobiny (wartość obciążająca rokowanie <12g/dl) [157, 158].

Tabela 14. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji z Ann Arbor [148].

Stopień	Charakterystyka
I	zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych
II	zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony
III	zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony
IV	zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego

dodatkowo: A – objawy ogólne nieobecne, B – obecne objawy ogólne (gorączka powyżej 38° C bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy, E – zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE

Tabela 15. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla chłoniaków nieziarnicznych [148, 158].

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie
IPI dla chorych w wieku >60 lat	
wydolność czynnościowa chorego (wg ECOG)	≥ 2
zaawansowanie kliniczne wg Ann Arbor	III lub IV
liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	>1
aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	przekracza normę

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie
liczba obciążających czynników – 0 lub 1 – małe ryzyko; 2 – pośrednio małe ryzyko; 3 – pośrednio duże ryzyko; 4 lub 5 – duże ryzyko	
IPI dla chorych w wieku ≤60 lat	
wydolność czynnościowa chorego (wg ECOG)	≥2
zaawansowanie kliniczne wg Ann Arbor	III lub IV
aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy	przekracza normę
liczba obciążających czynników – 0 lub 1 – małe ryzyko; 2 lub 3 – duże ryzyko	

U każdego chorego z rozpoznaniem NHL należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz odpowiednie badania pomocnicze, ze szczególnym uwzględnieniem:

- występowania objawów ogólnych,
- oceny wydolności czynnościowej chorego w klasyfikacji ECOG,
- poszukiwania węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych, w tym za pomocą badań umożliwiających wykrycie zmian niedostępnych badaniu przedmiotowemu (tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, biopsja szpiku aspiracyjna i trepanobiopsja, rezonans magnetyczny, pozytonowa tomografia emisyjna, endoskopia, punkcja lędźwiowa),
- badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek, aktywność dehydrogenazy mleczanowej w surowicy, proteinogram i immunoelektroforeza białek osocza, odczyn Coombsa, badania w kierunku zakażeń wirusowych),
- elektrokardiografii [148].

Rozpoznanie różnicowe NHL obejmuje inne przyczyny objawów ogólnych, powiększenia węzłów chłonnych i powiększenia śledziony [148, 157]. Powiększenie węzłów chłonnych towarzyszy wielu chorobom – najczęściej jest wynikiem zakażenia. Choroby powodowane przez pierwotniaki często prowadzą do powiększenia śledziony. Odczyn węzłowy i śledzionowy obserwuje się także w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów) i reakcji poleowych (hydantoina). W przypadku izolowanego powiększenia węzłów chłonnych jamy brzusznej należy wykluczyć nowotwory żołądka i jelit, a także brzuszną lokalizację gruźlicy. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby, należy wykluczyć zakażenie [157]. Rozpoznanie chłoniaka jest bardzo mało prawdopodobne jeśli objawom ogólnym nie towarzyszy powiększenie węzłów chłonnych, wątroby lub śledziony, bądź obecność zmian w innych narządach [148, 157].

1.2.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Rokowanie w chłoniakach nieziarniczych zależy od typu histologicznego a także stopnia zaawansowania chłoniaka. W NHL o przebiegu powolnym (indolentnym), chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat, jednakże ok. 20% tych chłoniaków może ulec histologicznej

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

transformacji w postaci NHL o dużym stopniu złośliwości i wymagać leczenia jak postaci agresywne [148, 87]. Większość chłoniaków o powolnym przebiegu (85%) jest rozpoznawana w III lub IV stadium zaawansowania, co jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym [148]. Charakterystyczną cechą chłoniaków indolentnych jest występowanie nawrotów ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji [87]. W NHL agresywnych przeżycie pacjentów bez leczenia sięga kilkunastu miesięcy [148]. Szczególny problem współczesnej onkologii stanowi chłoniak z komórek płaszczą, który charakteryzuje się szybkim przebiegiem choroby, z uporczywymi nawrotami i zmniejszającą się podatnością na dostępne programy chemioterapii [87].

Przeżycia w NHL są zależne również od grupy ryzyka (wg IPI) – u chorych o niskim ryzyku przeżycie 5-letnie wynosi 73%, średnim/niskim 51%, średnim/wysokim 43% i wysokim 26% [87].

Wśród polskich pacjentów, u których zdiagnozowano chłoniaki nieziarnicze w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 68,0% u mężczyzn i 71,1% u kobiet (Tabela 16) [45]. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych nie uległ znaczącej zmianie: wśród mężczyzn wynosił 68,5%, wśród kobiet do 70,2%. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie się poprawiły: u mężczyzn z 42,9% do 46,9%, natomiast u kobiet z 45,7% do 49,1% [38]. Wskaźniki przeżyć zmniejszały się wraz z wiekiem, u pacjentów >75 lat przeżycie 5-letnie wynosiło około 28%, podczas gdy u młodzieży i młodych dorosłych ok. 60%. Przeżycia względne 5-letnie dla polskich pacjentów z chłoniakami (Hodgkina i NHL), zdiagnozowanych w latach 2000-2002 są o 10% mniejsze niż średnia europejska, oszacowana w ramach badania EURO CARE-4 (diagnoza 1995-2002) [45].

Tabela 16. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów w wieku 15-99 lat, z chłoniakami nieziarniczymi, zdiagnozowanymi w latach 2000-2002 [45].

Wskaźniki przeżyć względnych			
	1-roczy	3-letni	5-letni
Mężczyźni	67,7%	49,7%	42,8%
Kobiety	71,1%	54,8%	48,5%
Ogółem	69,0%	52,0%	46,0%

1.2.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

Jakość życia chorego na nowotwór złośliwy określają z jednej strony dolegliwości towarzyszące chorobie lub obawa o ich wystąpienie, z drugiej strony wiara w możliwości wyleczenia i zmniejszenie tych dolegliwości. Powszechnymi odczuciami są w tej grupie chorych niepokój i depresja. Wynikają one ze strachu przed cierpieniem i śmiercią oraz z obaw o losy najbliższych. Niepokój budzą także niektóre działania diagnostyczne i lecznicze, szczególnie, jeśli chory nie jest właściwie poinformowany o ich charakterze oraz ma wątpliwości dotyczące ich celowości i skuteczności [40].

Problem jakości życia chorych na chłoniaki stanowi słabo rozpoznany obszar natury fizycznej, psychicznej i społecznej. Szczególnie nisko swoją jakość życia oceniają osoby znajdujące się w okresie aktywnego leczenia onkologicznego. Może mieć to związek z rodzajem działań niepożądanych

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

leczenia i ich uciążliwością. Najniżej ocenianą dziedziną jakości życia przez młodzież jest dziedzina fizyczna, a najwyższą dziedziną społeczną [23]. Specyficzną grupą pacjentów są chorzy po nawrocie NHL, którzy w przypadku chłoniaka grudkowego, w porównaniu do chorych na innych etapach choroby, charakteryzują się największym uczuciem niepokoju oraz nasiloną depresją [116].

1.2.8. Aktualna praktyka kliniczna

Wybór metody leczenia NHL zależy od typu histopatologicznego (klasyfikacja WHO) i stopnia zaawansowania klinicznego (wg Ann Arbor) oraz od obecności określonych czynników rokowniczych (IPI lub FLIPI) na początku choroby [148, 157]. W leczeniu NHL obowiązują różne wskazania do rozpoczęcia leczenia, począwszy od strategii *watch and wait* w bezobjawowych przypadkach chłoniaków powolnych do natychmiastowej i wielolekowej chemioterapii wspomaganej przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych w chłoniakach agresywnych. Schematy chemioterapii, zwłaszcza te stosowane w pierwszej linii leczenia również znacznie różnią się w poszczególnych postaciach klinicznych, od monoterapii cytostaticznej chłoniaków powolnych, poprzez polichemioterapię chłoniaków agresywnych. Wskazania do immunoterapii są również bardzo zróżnicowane i mogą obejmować fazę leczenia indukującego i/lub podtrzymującego w chłoniakach powolnych lub jedynie leczenie indukujące i/lub mieloablacyjne przed auto-HSCT, jak w chłoniakach agresywnych. O wyborze określonego przeciwciała monoklonalnego do immunoterapii decyduje przede wszystkim fenotyp komórek chłoniakowych, a w przypadku ustalania wskazań do radioimmunoterapii także rozmiary guza i stopień nacieczenia szpiku kostnego [157, 158]. Przeciwciałem rekomendowanym w leczeniu chłoniaków nieziarniczych B-komórkowych jest rytuksymab [157].

W Polsce realizowane są dwa programy lekowe dotyczące leczenia chłoniaków nieziarniczych:

- leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 82, C 83) rytuksymabem,
- leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 83, C 85, C 88.0) [113].

W programie lekowym rytuksymabu populację docelową stanowią dorośli pacjenci, z chłoniakiem typu grudkowego (FL) w III i IV stopniu zaawansowania (leczenie indukujące w skojarzeniu z chemioterapią co 21 dni) i podtrzymujące lub chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) CD20+ (w skojarzeniu ze schematem CHOP). Drugi z programów dotyczy dorosłych pacjentów z chłoniakami indolentnymi (grudkowy, rozlany, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych, makroglobulinemia Waldenstroma), które nie odpowiadają lub wykazują progresję po leczeniu rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Do oceny skuteczności leczenia wykorzystuje się kryteria zaproponowane przez *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas*:

- remisja całkowita (CR, ang. *complete remission*) – całkowite ustąpienie wszystkich objawów klinicznych i radiologicznych choroby, stwierdzanych przed rozpoczęciem leczenia i normalizacja aktywności dehydrogenazy mleczanowej w surowicy; wielkość węzłów chłonnych które przed leczeniem miały wymiar >1,5 cm w najdłuższym wymiarze nie powinna przekraczać 1,5 cm,

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

a węzły chłonne które przed leczeniem miały wymiar 1,1-1,5 cm po leczeniu nie powinny przekraczać 1 cm; ustąpienie zmian w szpiku w kolejnych badaniach histologicznych (jeśli szpik był zajęty przed leczeniem),

- remisja całkowita niepotwierdzona (CRu, ang. *complete remission unconfirmed*) – gdy spełnione są kryteria CR, ale występuje co najmniej jeden z objawów takich jak węzły chłonne przekraczające wymiar 1,5 cm, ale zmniejszone o >75% w porównaniu z wymiarami sprzed leczenia, obecność zwiększonego odsetka komórek limfoidalnych lub ich agregatów bez cech atypii w szpiku kostnym,
- remisja częściowa (PR, ang. *partial remission*) – zmniejszenie rozmiarów powiększonych węzłów chłonnych lub ich pakietów o >50%, bez powiększenia pozostałych węzłów chłonnych; zmniejszenie wymiarów powiększonej wątroby lub śledziony o >50%; brak zmian w innych narządach i brak nowych zmian chorobowych,
- progresja – dotyczy chorych z PR lub chorobą stabilną u których stwierdzono powiększenie węzłów chłonnych wcześniej zajętych o $\geq 25\%$; pojawienie się nowych zmian w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu,
- nawrót – dotyczy tylko chorych z CR lub CRu u których pojawiły się nowe zmiany lub stwierdzono zwiększenie rozmiarów narządów wcześniej zajętych o $\geq 25\%$ [148].

Chłoniaki nieziarnicze indolentne

W NHL o małym stopniu złośliwości dostępne metody terapeutyczne nie umożliwiają wyleczenia [148, 157, 158]. Wyjątkiem jest ograniczona lokalizacja procesu nowotworowego (I/II wg skali Ann Arbor), w której niekiedy obserwuje się spontaniczną regresję choroby, a także istnieje możliwość wyleczenia czynnika etiologicznego chłoniaka (eradykacja *Helicobacter pylori* w chłoniakach MALT żołądka) lub chirurgicznego usunięcia pierwotnego ogniska chłoniaka z uzupełniającą chemioterapią i radioterapią [148, 157].

W zdecydowanej większości przypadków chłoniaków powolnych, proces nowotworowy jest od początku zaawansowany, jednakże w przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby (strategia *watch and wait*). Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby (gorączka, poty, chudnięcie), znaczne powiększenie węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych (hepatosplenomegalia), istotne nacieczenie szpiku kostnego oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka [148, 157].

Lekami pierwszego rzutu w terapii indukcyjnej są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Schematów złożonych z analogów puryn należy unikać w terapii pierwszego rzutu w przypadku planowanej kolekcji komórek macierzystych do auto-HSCT. W takich przypadkach oraz po stwierdzeniu oporności na wcześniejsze leczenie zaleca się chemioterapię wielolekową wg schematu COP/CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP/CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem i mitoksantronem (FMD – fludarabina, mitoksantron, deksametazon) [148, 157]. Chociaż remisje powolnych NHL są częste, to trwają one krótko – w celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji procesu

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

chorobowego stosuje się różne formy immunoterapii. W NHL B-komórkowych stosuje się rytuksymab (anty-CD20) w połączeniu z chemioterapią pierwszego rzutu (R-COP, R-CHOP), a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące remisję choroby. W chłoniakach T-komórkowych immunoterapia ma mniejsze znaczenie, a najczęściej stosuje się przeciwciało anty-CD52 (alemtuzumab). Intensywna chemioterapia wspomagana przeszczepianiem komórek krwiotwórczych (auto/allo-HSCT) nie należy do rutynowych sposobów leczenia chłoniaków powolnych – wyjątek mogą stanowić chorzy w młodym wieku z FL [148, 158].

Niektóre z rodzajów chłoniaków indolentnych wymagają odrębnego schematu leczenia. W NHL w obrazie których dominuje powiększenie śledziony, postępowaniem z wyboru jest jej usunięcie. W chłoniakach skóry natomiast, zmiany poddaje się miejscowemu naświetlaniu światłem ultrafioletowym z lub bez podawanego doustnie metoksypralenu [148].

Reasumując, obecnie najwłaściwszym postępowaniem indukującym odpowiedź u chorych z indolentnym, zaawansowanym NHL jest immunochemioterapia, oparta na schematach R-COP/R-CVP i R-CHOP/R-CHVP, natomiast u chorych, u których nie jest planowana intensyfikacja auto-HSCT, należy uznać za równorzędne schematy z analogami puryn. W razie nawrotu po czasie krótszym niż 12 miesięcy zaleca się zastosowanie chemioterapii indukującej z użyciem innych niż w poprzedniej linii cytostatyków. Jeśli natomiast progresja ma miejsce w czasie >12 miesięcy, można rozważyć leczenie wg schematu którym udało się osiągnąć pierwszą remisję [157].

Chłoniaki nieziarnicze o agresywnym przebiegu

Chłoniaki o dużym stopniu złośliwości cechuje znaczna chemiowrażliwość. U pacjentów dobrze rokujących,

tj. posiadających nie więcej niż 2 obciążające czynniki rokownicze, wyniki leczenia są dobre. Leczenie chłoniaków agresywnych, w przeciwieństwie do chłoniaków powolnych, powinno być wdrożone jak najwcześniej z intencją uzyskania całkowitej remisji i wyleczenia [148].

Zastosowanie standardowej chemioterapii u chorych obciążonych niskim ryzykiem i uzyskujących całkowitą remisję jest wystarczające. Jednak w grupie chorych obciążonych dużym ryzykiem, u których prawdopodobieństwo uzyskania remisji i wyleczenia za pomocą standardowej chemioterapii jest niewielkie intensyfikacja leczenia poprzez wysokodawkową chemioterapię wspomaganą auto-HSCT jest uzasadnionym, choć nie przez wszystkich akceptowanym sposobem postępowania [148].

Leczeniem z wyboru agresywnych chłoniaków B-komórkowych o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II wg Ann Arbor) jest zastosowanie schematu CHOP lub pochodnych w połączeniu z rytyksymabem i uzupełniającą radioterapią w miejscu pierwotnej lokalizacji chłoniaka. W chłoniakach T-komórkowych zaleca się podobny schemat postępowania, ale bez immunoterapii [148, 157].

W przypadku chłoniaków w stopniu III i IV, standardem leczenia jest immunochemioterapia wg schematów podobnych jak w stopniu I i II, ale w większej liczbie cykli. W grupie obciążonej nie więcej niż dwoma niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wg IPI u których udało się uzyskać CR należy rozważyć po zakończeniu chemioterapii uzupełniającą radioterapię na obszary pierwotnie dużej masy guza (>7-10 cm).

U chorych którzy nie uzyskali CR po chemioterapii lub immunochemioterapii pierwszego rzutu należy rozważyć napromienianie obszarów aktywnej tkanki chłoniakowej pozostałej po leczeniu i/lub

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

zastosowanie chemioterapii alternatywnej [148, 157]. Po wykazaniu chemiowrażliwości i uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi przeciwnowotworowej należy zakwalifikować chorego do wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT. Zastosowanie intensywnej chemioterapii i auto-HSCT należy także rozważyć jako konsolidację leczenia pierwszego rzutu po którym uzyskano CR u chorych do 65. roku życia, mających 3-5 obciążających czynników rokowniczych. Podobną strategię zaleca się u każdego chorego z agresywnym chłoniakiem w przypadku nawrotu choroby [148].

1.2.8.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

Najaktualniejsze polskie wytyczne postępowania w NHL zostały opracowane przez PUO i opublikowane w 2013 roku. Polskie wytyczne zostały omówione w poniższej tabeli (Tabela 17).

Tabela 17. Polskie zalecenia postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.

Typ chłoniaka	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>leczenie indukujące</p> <ul style="list-style-type: none"> decyzję czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w chłoniakach indolentnych strategię <i>watch and wait</i> czy też wymaga on włączenia do leczenia, należy opierać na kryteriach <i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)</i> lub <i>British National Lymphoma (BNL)</i> <ul style="list-style-type: none"> obecność jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii u chorych w stadium I i II (bez <i>bulky tumor</i>) należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo, że nie mają klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia – radykalna radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT, ang. <i>involved field radiotherapy</i>) w dawce 24-30 Gy lub immunochemioterapia z IF-RT lub bez lub obserwacja; gdy brak odpowiedzi na wcześniej opisane leczenie – postępowanie jak w stadium IIB-IV, w przypadku braku odpowiedzi na samą immunochemio terapię (PR/NR) należy zastosować IF-RT w drugiej linii, gdy NR postępować jak w stadium IIB-IV w stadium IIB, III i IV powinni być leczeni gdy zostaną spełnione kryteria GELF/BNL – rekomendowanym postępowaniem I linii jest chemioterapia wg schematu R-CHOP/R-CVP, alternatywy stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn takie jak R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron), R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) lub R-CCdA (rytuksymab, cyklofosfamid, kładrybina) schematy z analogami puryn nie powinny być stosowane u kandydatów do auto-HSCT liczba cykli immunochemioterapii powinna mieścić się w zakresie 4-8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie, przy przeciwwskazaniach do immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IF-RT w dawce 4-30 Gy, u starszych osób z chorobami współwzruszającymi preferuje się rytuksymab w monoterapii ew. monoterapię cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukanem z rytuksymabem lub bez 	<p>chłoniak grudkowy (FL) [92]</p>
<p>leczenie podtrzymujące</p> <ul style="list-style-type: none"> możliwe postępowanie – rytuksymab w dawce 375 mg/m² we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata u chorych którzy uzyskali CR lub PR po immunochemioterapii pierwszej linii 	<p>leczenie nawrotu lub progresji</p> <ul style="list-style-type: none"> wskazania takie same jak do leczenia pierwszej linii (kryteria GELF/BNL) preferowane R-FCM (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) i radioimmunoterapia, alternatywnie: R-F (rytuksymab, fludarabina), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid), R-FMD (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, desametazon), rytuksymab, schematy jak w leczeniu drugiej linii DLBCL

Typ chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

- leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej
- jeśli stan ogólny chorego pozwala na zastosowanie immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, zaleca się aby przeprowadzić ją w bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych, w pozostałych przypadkach intensywność leczenia powinna zostać dostosowana do wieku i stanu ogólnego pacjenta oraz chorób towarzyszących

leczenie indukujące

- leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I-II, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2-4 cykli immunochemioterapii wg schematu R-CHOP co 21 dni oraz uzupełniającej radioterapii pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka (IF-RT), alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli bez uzupełniającej radioterapii
- dla stopnia zaawansowania III-IV i II z *bulky tumor* zaleca się zastosowanie R-CHOP co 21 dni (6-8 cykli), a uzupełniająca radioterapia jest postępowaniem uzupełniającym tylko wtedy gdy choroba wyściowa spełniała kryteria *bulky* (>10cm)

konsolidacja terapii i leczenie podtrzymujące

- konsolidacja leczenia indukującego remisję za pomocą wysokodawkowanej chemioterapii (BEAM – karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) wspomaganą auto-HSCT należy rozważyć u chorych <65. roku życia, u których uzyskano CR, ale którzy wyjściowo wg IPI mieli chorobę wysokiego ryzyka (>2 czynniki obciążające)
- brak danych uzasadniających terapię podtrzymującą rytuksymabem

leczenie drugiej linii (brak CR po leczeniu pierwszej linii) i nawroty choroby

- alternatywne schematy chemioterapii, a po zastosowaniu 2-4 cykli takiego leczenia – auto-HSCT
- allo-HSCT u pacjentów poniżej 55 r.ż., po kolejnym nawrocie choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego przez auto-HSCT

chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) [159]

schematy immuno-/chemioterapii

- rytuksymab
- CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)
- CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon)
- ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyzna, belomycyna, prednizon)
- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon, MA, metotretksat, cytarabina)
- ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) } schematy ratunkowe
- DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna)
- ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna)
- Dexa-BEAM (deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan)
- w leczeniu ratunkowym a także w celu mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepu wykorzystuje się zwykle chemioterapię wg schematów ICE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM

leczenie chorych w podeszłym wieku (>65 lat)

Typ chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

NMZL

- leczenie wg zaleceń dla chłoniaka grudkowego

SMZL

- należy wziąć pod uwagę możliwą infekcję HCV – w przypadku pozytywnego wyniku testu należy wdrożyć leczenie przeciwwirusowe (interferon+rybawiryna)
- u chorych bez infekcji HCV lub nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe: splenektomia lub immunochemioterapia lub rytuksymab
- ze względu na nieczęste rozpoznanie nie ustalono optymalnego schematu leczenia – stosuje się schematy takie jak w innych indolentnych chłoniakach (R-COP, R-CHOP, R-F, R-FC)
- w przypadku CR nie ma wskazań do stosowania leczenia podtrzymującego
- wskazania do leczenia nawrotu lub progresji są takie jak do leczenia pierwszej linii, jednakże nie wykazano przewagi jakiegokolwiek schematu; nawroty wczesne (do 12 miesięcy) – schemat alternatywny; nawroty późne – schemat którym udało się uzyskać CR
- brak zastosowania leczenia wysokodawkowanego wspomaganego auto-HSCT

chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) [83]

MALT

- rodzaj leczenia zależy od lokalizacji, czynnika etiologicznego i zaawansowania choroby
- w przypadku MALT zołądka o potwierdzonej etiologii infekcyjnej – eradykacja drobnoustroju (*H. pylori*)
- w przypadku nieskuteczności eradykacji/brak cech infekcji/stwierdzonej translokacji t(11;18)(q21;q21) zaleca się IF-RT
- przy regresji chłoniaka i przetrwałej infekcji zaleca się kolejną eradykację; przy braku regresji po IF-RT zaleca się wdrożenie postępowania jak w FL zwłaszcza u chorych objawowych
- chłoniaki MALT pozażołądkowe – resekcja zmian i obserwacja ew. antybiotykoterapia, uzupełniająco IF-RT, po uzyskaniu remisji obserwacja; chłoniaki MALT skóry – leczeniem z wyboru jest rytuksymab w monoterapii
- stadium III-IV i nawroty – postępowanie jak w przypadku zaawansowanego, indolentnego NHL (immunochemioterapia R-COP, R-CHOP lub schematy z analogami puryn), brak zaleceń co do stosowania leczenia podtrzymującego; u chorych w młodszych wieku można rozważyć wysokodawkowane leczenie wspomaganego auto-HSCT

Typ chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

- opcją priorytetową jest włączenie chorych do badań klinicznych
- w rzadkich przypadkach choroby ograniczonej właściwym postępowaniem może być napromienianie zajętej okolicy
- w przypadkach choroby zaawansowanej (stadium I i obecność zmiany masywnej o wymiarze > 7 cm oraz stadium II-IV) wybór metody leczenia systemowego zależy od tolerowania przez chorego intensywnej chemioterapii – u chorych > 65 lat w dobrym stanie sprawności (0-1), bez poważnych schorzeń współistniejących optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem immunochemioterapii zawierającej m.in. rytuksymab i duże dawki cytarabiny, a następnie konsolidacja za pomocą chemio- lub chemioradioterapii mieloablacyjnej i auto-HSCT
- stosowanie rytuksymabu wraz z chemioterapią w indukcji remisji powinno być postępowaniem standardowym
- leczenie podtrzymujące po auto-HSCT jest niezalecane
- u chorych > 65 w dobrym stanie sprawności indukcja może być uzyskana poprzez zastosowanie konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP) i leczenia podtrzymującego rytuksymabem, alternatywnie rytuksymab + bendamustyna
- leczenie w nawrotach ma znaczenie głównie paliatywne – w przypadkach progresji po leczeniu pierwszej linii i nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym (DHAP, ESHAP, Hyper-CVAD, bendamustyna, nukleozydy purynowe)
- u osób w dobrym stanie sprawności i wieku poniżej 65 lat może być rozważona konsolidacja auto-HSCT, a w przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT
- po kolejnym nawrocie – drugim i następnym – należy rozważyć celowość kontynuacji chemioterapii

chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony (PTCL-NOS)

- strategia pierwszej i kolejnych linii leczenia, postępowanie u osób w podeszłym wieku, profilaktyka i leczenie zmian w OUN, a także rodzaj schematów chemioterapii jest podobna jak w przypadku DLBCL z wyjątkiem stosowania rytuksymabu
- leczeniem z wyboru postaci w I i II stopniu zaawansowania jest zastosowanie 2-4 cykli immunochemioterapii (CHOP co 21 dni) i uzupełniająca IF-RT, a alternatywą jest przedłużenie immunochemioterapii do 6 cykli wg schematu CHOP bez uzupełniającej radioterapii; w stopniu II z *bulky* tumor, III i IV postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6-8 cykli chemioterapii CHOP co 21 dni, uzupełniająca IF-RT jest postępowaniem opcjonalnym gdy choroba wyjściowa *bulky* > 10cm
- konsolidacja wysokodawkowaną chemioterapią, najczęściej wg schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) wspomaganą auto-HSCT należy rozważyć u chorych < 65 lat, u których otrzymano CR; u chorych którzy nie uzyskali CR po pierwszej linii leczenia lub wystąpiły nawroty należy rozważyć alternatywną chemioterapię, zwykle opartą na związkach platyny (jak w DLBCL), a po zastosowaniu 2-4 cykli takiego leczenia chorych należy zakwalifikować do auto-HSCT

chłoniaki z dojrzałych komórek T i NK [160]

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

1.2.8.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych, zidentyfikowano dokumenty sześciu organizacji dotyczące zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na chłoniaki nieziarnicze, opublikowanych w latach 2005-2015 przez:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – 2015,
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 2013-2014,
- *Princess Margaret Cancer Centre (UHN)* – 2013,
- *British Society of Haematology (BSH)* – 2012,
- *Haematology Association of Ireland (HAI)* – 2010,
- *Italian Society of Hematology (SIE), Italian Society of Experimental Hematology (SIES), Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO)* – 2005.

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez organizacje międzynarodowe przedstawia poniższa tabela (Tabela 18).

Tabela 18. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.

Organizacja	Rodzaj chłoniaka	Zalecenia postępowania klinicznego
NCCN¹ [108]	FL	<p>stadium I i II</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF-RTi/ lub immunoterapia±chemioterapia lub obserwacja • w przypadku braku odpowiedzi po leczeniu IF-RT, immunoterapii±chemioterapii+IF-RT leczenie jak II bulky, III i IV • gdy NR/PR po immunoterapii±chemioterapii, należy rozważyć IF-RT, gdy brak odpowiedzi na leczenie – leczenie jak II bulky, III i IV <p>stadium II bulky, III, IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania do leczenia obejmują kandydatów do badań klinicznych, z cytopenią, z chorobą objawową, zagrożeniem funkcji organów, chorobą w postaci <i>bulky</i>, progresję choroby • gdy brak wskazań do leczenia w tych stopniach zaawansowania zaleca się obserwację (kategoria I)² • gdy wskazania do leczenia – immuno-/chemioterapia lub udział w badaniach klinicznych lub lokalna radioterapia • po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej lub częściowej opcjonalnie leczenie rozszerzone (<i>extended therapy</i>) lub konsolidacja lub obserwacja • przy braku odpowiedzi lub progresji choroby terapie drugiej i kolejnych linii , przy transformacji w DLBCL i licznych wcześniejszych terapiach - udział w badaniach klinicznych lub radioimmunoterapia lub immuno-/chemioterapia lub IF-RT lub BSC , przy niewielu wcześniejszych stosowanych schematach terapii – chemioterapia oparta na antracyklinach+rytuksymab±RT <p>schematy immuno-/chemioterapii</p> <p><u>pierwsza linia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna+rytuksymab (kategoria I) • R-CHOP (rytuksymab+cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna+prednizon) (kategoria I) • R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) (kategoria I) • rytuksymab w monoterapii (375mg/m² co tydzień, 4 dawki) • lenalidomid+rytuksymab (kategoria III) <p><u>pierwsza linia dla starszych pacjentów lub w gorszym stanie ogólnym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab 375mg/m² co tydzień, 4 dawki • monoterapia związkami alkilującymi (np. chlorambucyl, cyklofosfamid±rytuksymab) • radioimmunoterapia (kategoria 2B) <p><u>pierwsza linia leczenia konsolidującego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab

Organizacja Rodzaj chłoniaka
Zalecenia postępowania klinicznego

- radioimmunoterapia
- druga linia i kolejne (nawrót lub progresja)
 - chemioimmunoterapia (schematy takie jak w pierwszej linii leczenia)
 - rytuksymab
 - lenalidomid±rytuksymab
 - radioimmunoterapia (kategoria I)
 - idelalizyb
 - fludarabina+rytuksymab
 - R-FND (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron, deksametazon)
- terapię drugiej linii dla DLBCL:
 - DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina)±rytuksymab
 - ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna/karboplatyna)±rytuksymab
 - GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna±rytuksymab
 - GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna)±rytuksymab
 - ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)±rytuksymab
 - MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd)±rytuksymab
 - bendamustyna±rytuksymab
 - CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon, prokarbazyna)±rytuksymab
 - GEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon)±rytuksymab
- druga linia konsolidacji
 - rytuksymab, opcjonalnie (kategoria I)
 - wysokodawkowana chemioterapia z auto-HSCT
 - allo-HSCT dla wybranych pacjentów

Organizacja Rodzaj chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

MALT

- leczenie uzależnione od lokalizacji, czynnika etiologicznego i zaawansowania choroby
- lokalizacja żołądkowa
- H. pylori* i translokacja t(11;18) – eradykacja (antybiotykoterapia)
 - w przypadku nieskutecznej eradykacji/braku cech infekcji – IF-RT (preferowane) lub rytuksymab (jeśli przeciwwskazania do IF-RT)
 - w zaawansowanych stadiach choroby (III i IV), które występują rzadko – wskazania do leczenia – chemioimmunoterapia indukcyjna jak w chłoniaku grudkowym lub regionalna radioterapia
 - wystąpienie nawrotów jest wskazaniem do leczenia jak chłoniaka grudkowego (niezależne od obecności *H. pylori*)
- lokalizacja pozażołądkowa
- w stadium I lub II, IF-RT (preferowana) lub resekcja lub rytuksymab albo obserwacja (w wybranych przypadkach)
 - stadium III, IV lub nawroty – leczenie jak zaawansowanych postaci chłoniaka grudkowego

MZL**NMZL**

- leczenie jak chłoniaka grudkowego

SMZL

- choroba asymptomatyczna – obserwacja
- splenomegalia – leczenie zależne od infekcji HCV
- u chorych bez infekcji HCV – splenektomia lub rytuksymab lub obserwacja
- u chorych z infekcją HCV – wdrożenie leczenia przeciwwirusowego
- w progresji choroby leczenie jak zaawansowanego chłoniaka grudkowego

- w stadium I i II radioterapia lub immuno-/chemioterapia ± radioterapia (stadium wyjątkowo rzadkie)

- w stadium II *bulky*, III i IV udział w badaniach klinicznych, immuno-/chemioterapia, obserwacja w wybranych przypadkach; gdy odpowiedź całkowita lub częściowa na leczenie – należy rozważyć wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą przeczczepem komórek macierzystych, gdy podjęcie takiego leczenia niemożliwe zaleca się schemat R-CHOP lub B-R (bendamustyna, rytuksymab) i terapię podtrzymującą rytuksymabem (kategoria I); gdy progresja mimo leczenia lub nawroty – leczenie drugiej linii lub radioterapia;

MCL

- możliwe schematy indukcyjne: CALB-G (rytuksymab, metotreksat+CHOP, następnie etopozyd, cytarabina, rytuksymab, potem karmustyna, etopozyd, cyklofosfamid/auto-HSCT i podtrzymanie rytuksymabem), HyperCVAD, NORDIC (maxi-CHOP, potem rytuksymab i wysokie dawki Ara-C), R-CHOP/RDHAP, R-CHOP/RICE (nytuksymab, deksametazon, cisplatylna, cytarabina), bendamustyna+rytuksymab ± leczenie podtrzymujące rytuksymabem, VR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid,

Organizacja Rodzaj chłoniaka
Zalecenia postępowania klinicznego

	<p>doksorubicyna, prednizon), kladyrbina+rytuksymab, R-CHOP i terapia podtrzymująca rytuksymabem (kategoria 1), zmodyfikowany HyperCVAD z leczeniem podtrzymującym rytuksymabem</p> <ul style="list-style-type: none"> • konsolidacja pierwszej linii – badania kliniczne lub wysokodawkowana chemioterapia wspomagana HSCT • leczenie drugiej linii: bendamustyna±rytuksymab, bortezomib±rytuksymab, kladyrbina+rytuksymab, FC (fludarabina,cyklofosfamid) , R-FM (fludarabina, mitoksantron, rytuksymab), R-FCM (fludarabina,cyklofosfamid, mitoksantron, rytuksymab), ibrutynib, lenalidomid±rytuksymab, PCR (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid)±rytuksymab, leczenie drugiej linii dla DLBCL • konsolidacja drugiej linii – allo-HSCT • stadium I i II indukcja R-CHOP±radioterapia • stadium III i IV udział w badaniach klinicznych lub R-CHOP (kategoria 1) • leczenie pierwszej linii: R-CHOP (kategoria 1), zągęszczone cykle chemioterapii R-CHOP (kategoria III), EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) +rytuksymab (kategoria 2B) • leczenie pierwszej linii dla pacjentów z dysfunkcją lewej komory lub osłabionych: 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) • leczenie nawrotów i choroby odpornej – u osób nie kwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii – badania kliniczne lub terapia drugiej linii lub paliatywna radioterapia/BSC, u osób kwalifikujących się do wysokodawkowanej chemioterapii – terapia drugiej linii, w przypadku drugiego i kolejnego nawrotu – badania kliniczne, alternatywna terapia drugiej linii, paliatywna radioterapia, BSC • schematy leczenia drugiej i kolejnych linii – kandydaci do terapii wysokodawkowanej – DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina)±rytuksymab, ESHAP (etopozyd, metylprednizonol, cytarabina, cisplatyna) ±rytuksymab, GDP (gemcytabina, deksametazon, cis platyna/karboplatyna) ±rytuksymab, GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna)±rytuksymab, ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ±rytuksymab, MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ±rytuksymab, u chorych nie będących kandydatami do wysokodawkowanej terapii – bendamustyna±rytuksymab, brentuksymab vedotin dla DLBCL CD30+(kategoria 2B), CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ±rytuksymab, CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ±rytuksymab, DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, rytuksymab z dostosowaniem dawki) ±rytuksymab, GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna)±rytuksymab, GemOx±rytuksymab, lenalidomid±rytuksymab, rytuksymab
DLBCL	
PTCL-NOS	<ul style="list-style-type: none"> • preferowane: CHOP, CHOP-14, CHOP-21, DA-EPOCH • alternatywne: CHOP+IVE (ifosfamid, etopozyd, epirubicyna, etopozyd) z średnimi dawkami metotreksatu, HyperCVAD z wysokimi dawkami metotreksatu i cytarabiny • konsolidacja: wysokodawkowana chemioterapia z HSCT

Organizacja Rodzaj chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

- w przypadku uzyskania odpowiedzi całkowitej na wyżej wymienione leczenie – włączenie do badań klinicznych lub wysokodawkowana chemioterapia wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych lub obserwacja, przy uzyskaniu odpowiedzi częściowej/braku odpowiedzi/progresji choroby/nawrocie postępowania zależne od możliwości przyjmowania chemioterapii wysokodawkowanej
- u chorych nie będących kandydatami do chemioterapii wysokodawkowanej – badania kliniczne lub leczenie drugiej linii lub paliatywna radioterapia
- u chorych będących kandydatami do chemioterapii wysokodawkowanej – udział w badaniach klinicznych lub terapia drugiej linii; po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej/częściowej rozwiązać udział w badaniach klinicznych lub allo-HSCT lub chemioterapię wysokodawkowaną z auto-HSCT
- przy braku odpowiedzi na leczenie choroby odpornej/nawrotu – rozważyć udział w badaniach klinicznych lub alternatywne schematy drugiej linii lub BSC lub radioterapię paliatywną
- proponowane schematy drugiej i kolejnych linii dla pacjentów będących kandydatami do leczenia wysokodawkowanego: bendamustyna, belinostat (kategoria 2B), brentuksymab vredotin, DHAP (deksametazon, cisplatylna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatylna), EPOCH z dostosowaniem dawki, GDP, GemOx, ICE, pralatreksat, romidepsyna
- proponowane schematy drugiej i kolejnych linii dla pacjentów nie będących kandydatami do leczenia wysokodawkowanego: alemtuzumab, bendamustyna, belinostat, brentuksymab vredotin, cyklosporyna, EPOCH, gemcytabina, pralatreksat, romidepsyna,

leczenie pierwszej linii

- stadium I i II – IFRT (II, B) lub obserwacja/niskie dawki rytuksymabu (tylko w wybranych przypadkach), ew. u pacjentów z dużymi rozmiarami guza i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi może być rozważone leczenie systemowe
- w stadium zaawansowanym – u pacjentów asymptomatycznych - obserwacja, u pacjentów z łagodnymi objawami – rytuksymab lub radioimmunoterapia (bez chemioterapii), u chorych z nasilonymi objawami – standard to schematy oparte na rytuksymabie i chemioterapii R-CHOP, R-CVP, R-B, rytuksymab z chlorambucylem (I, A)
- leczenie podtrzymujące rytuksymabem powinno być oferowane wszystkim pacjentom (I, A)

ESMO [47, 48, 60, 175, 49, 153]
FL [48, 60]

leczenie nawrotów choroby

- wybór leczenia ratunkowego zależy od skuteczności wcześniej stosowanych schematów
- w nawrotach wczesnych (12-24 miesiące) preferowane schematy nie związane z opornością krzyżową (np. bendamustyna po CHOP i *vice versa*), możliwe skojarzenie leczenia z rytuksymabem (IV, B)
- monoterapia rytuksymabem u chorych z dużą masą guza
- radioimmunoterapia u starszych pacjentów z chorobami współtowarzyszącymi,

Organizacja Rodzaj chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

- auto-HSCT u pacjentów młodszych, z dużym ryzykiem kolejnego nawrotu

MALT (zołądek)

- eradykacja *H. pylori* niezależnie od stadium zaawansowania
- zarówno pacjenci u których wykryto *H. pylori*, jak i ci u których nie stwierdzono obecności tej bakterii mogą być poddawani eradykacji
- stadium I i II – gdy *H. pylori* nie jest czynnikiem etiologicznym, brak regresji po leczeniu antybiotykowym lub fenotyp t(1;18) – radioterapia, chlorambucyl lub inne związki alkilujące ± rytuksymab (gdy przeciwwskazania do radioterapii)
- stadium IV – choroba bezobjawowa – obserwacja, nasilone objawy lub inne wskazania do leczenia – chemioterapia ± rytuksymab lub udział w badaniach klinicznych

MALT (pozażołądkowy)

- w stadium zlokalizowanym IF-RT
- chemio-/immunoterapia jest skuteczna wobec pacjentów w każdym stadium zaawansowania
- u chorych ze wskazaniami do leczenia – rytuksymab w połączeniu z chemioterapią, nie określono jednak standardowych schematów terapeutycznych
- w miarę możliwości chorzy powinni być włączani do badań klinicznych
- zalecane podejście terapeutyczne – takie jak w innych chłoniakach indolentnych

SMZL

- splenektomia, chemioterapia ± rytuksymab, rytuksymab w monoterapii
- leczeniem z wyboru w postaciach zaawansowanych jest immunochemio terapia (IV,C)
- w przypadku stwierdzenia infekcji HCV - pegylowany interferon lub rybawiryna powinny zostać rozważone jako leczenie pierwszej linii

NMZL

- leczenie analogicznie jak w chłoniakach grudkowych
- u pewnej grupy pacjentów MCL ma przebieg indolentny – proponowana strategia *watch and wait*; na obecną chwilę nie jest możliwe sformułowanie zaleceń dotyczących tej postaci MCL (IV, C)
- w leczeniu indukującym powinien być zastosowany rytuksymab (I,A)

MCL [49, 47]

leczenie pierwszej linii

stadium I-II

Organizacja Rodzaj chłoniaka
Zalecenia postępowania klinicznego

- bez *bulky tumor* IF-RT lub skrócona indukcja konwencjonalną chemioterapią z radioterapią jako konsolidacja leczenia (IV,B); u chorych z dużą masą guza lub niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi – należy rozważyć leczenie systemowe jak w stadiach zaawansowanych i radioterapię jako leczenie konsolidujące (IV, B)
 - stadium III-IV
 - u pacjentów młodych, ≤65 lat – pierwsza linia: immunochemioterapia (R-CHOP, rytuksymab z wysokimi dawkami cytoarabiny), pierwszy nawrót – immunochemioterapia (np. BR, R-DHAP) i alloprzeszczep, radioimmunoterapia lub leczenie podtrzymujące rytuksymabem (I,A), kolejne nawroty – leczenie celowane (temsirolimus, bortezomib, ibrutinib, lenalidomid) lub potwórze wcześniejszych schematów leczenia (gdy remisja trwała długo)
 - u pacjentów starszych, >65 lat – pierwsza linia immunochemio terapia (np. R-CHOP, BR) (I, B) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem (I,A)/radioimmunoterapia, pierwszy nawrót – immunochemio terapia (np. BR, R-FC), leczenie celowane, następnie auto-SCT, radioimmunoterapia, leczenie podtrzymujące rytuksymabem, w kolejnych nawrotach postępowanie jak u młodych pacjentów
 - schemat leczenia zależy m.in. od wieku, stanu zaawansowania choroby, czynników rokowniczych
 - preferowane włączenie chorych do badań klinicznych
 - młodzi (<61 lat) pacjenci z grupy niskiego ryzyka, bez choroby *bulky* – standardem jest schemat R-CHOP (6 cykli CHOP, i 6 dawek rytuksymabu) (I, A); konsolidacja radioterapią nie przynosi oczekiwanych korzyści (I, A)
 - młodzi (<61 lat) pacjenci z grupy pośrednio niskiego ryzyka lub niskiego ryzyka z *bulky* – schemat R-CHOP z radioterapią (tylko gdy *bulky*), alternatywnie zintensyfikowany schemat ACVBP (rytuksymab, doksorubicyna, windezyzna, cyklofosfamid, bleomycyna, prednizolon) i konsolidacja (II, B)
 - młodzi (<61 lat) pacjenci z grupy pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka – brak standardu postępowania, preferowany udział w badaniach klinicznych, najczęściej stosowanym leczeniem jest 6-8 cykli R-CHOP (III, B), ew. R-CHOEP, R-ACVBP z wysokodawkowaną chemioterapią i przeszczepem komórek macierzystych (II, C), rytuksymab (zagęszczone cykle chemioterapii) w skojarzeniu z CHOP z rytuksymabem i wysokodawkowaną chemioterapią oraz przeszczepem komórek macierzystych
- DLBCL [153, 60]**
- pacjenci w wieku 60-80 lat – 8 cykli chemioterapii CHOP z 8 dawkami rytuksymabu to postępowanie uważane za standard (I, A)
 - pacjenci w wieku >80 lat – R-miniCHOP (III, C), u pacjentów osłabionych lub z chorobami kardiologicznymi – zastąpienie doksorubicyny etopozydem lub liposomalną doksorubicyną (IV, C) albo leczenie paliatywne
 - terapię ratunkową (tylko dla pacjentów po leczeniu pierwszej linii opartym na antracyklinach i rytuksymabie) – leczenie oparte na związkach platyny np. schematy R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon), R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) lub BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) lub IFRTw wybranych przypadkach; pacjenci z przeciwwskazaniami do wysokodawkowanej chemioterapii – R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) z IF-RT radioterapia lub włączenie do badań klinicznych, u pacjentów wrażliwych na chemioterapię rytuksymab z wysokodawkowaną chemioterapią i przeszczepem komórek macierzystych jako konsolidacja leczenia (I, A) (w nawrocie po zastosowaniu tego

Organizacja	Rodzaj chłoniaka	Zalecenia postępowania klinicznego
		<p>schematu leczenia lub z grupą wysokiego ryzyka należy rozważyć allotransplantację) w przypadku progresji choroby lub kolejnych nawrotów (>2) – włączenie do badań klinicznych, allotransplantacja, opieka paliatywna</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci powinni być w miarę możliwości włączeni do badań klinicznych (zarówno w pierwszej jak i drugiej linii leczenia) • leczenie pierwszej linii wszystkich podtypów TCL (oprócz NK/T komórkowego nosowego) powinno być oparte na antracyklinach (CHOP, CHOEP i pokrewne) • leczenie nawrotów/choroby odpornej – wybór schematu terapeutycznego zależy od wieku i stanu pacjenta • u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka i z nawrotem po auto-SCT należy rozważyć allo-HSCT • u chorych w starszym wieku i tych niekwalifikujących się do wyższej wymienionego leczenia – leczenie paliatywne lub włączenie do badań klinicznych • terapie ratunkowe (przed HSCT) – schematy oparte na platynie (DHAP, ESHAP, ICE) i gemcytabinie (IV, B) • auto-HSCT powinno być rozważone w nawrotach/oporności w przypadku PTCL-NOS (III, B)
	<p>PTCL [49]</p> <p>FL</p> <p>stadium III i IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacja u chorych asymptomatycznych • wskazaniem do leczenia systemowego jest spełnienie jedno z kryteriów BNL lub GELF • w leczeniu indukcyjnym – bendamustyna+rytuksymab • alternatywne schematy – R-CHOP, R-CVP, chlorambucyl • możliwe IF-RT w celu kontroli objawów <p>stadium I i II</p> <ul style="list-style-type: none"> • IF-RT • w stadium <i>bulky</i> rozważyć CVP+rytuksymab lub chemioterapię 	
<p>UHN [121]</p>	<p>stadium III i IV</p> <ul style="list-style-type: none"> • indukcja R-CVP, alternatywnie schematy immunochemio terapii oparte na rytukstymabie +bendamustyna/fludarabina/chlorambucyl • IF-RT w celu kontroli objawów • pacjenci z SMZL i splenomegalią – splenektomia • pacjenci z MZL o etiologii HCV powinni w pierwszej linii leczenia otrzymywać leczenie przeciwwirusowe (rybawiryna+interferon) • stadium I i II • eradykacja <i>H. pylori</i> w przypadku MALT o lokalizacji żołądkowej, gdy objawy choroby mimo zakończonej sukcesem eradykacji – 	

Organizacja Rodzaj chłoniaka
Zalecenia postępowania klinicznego
IFRT

- resekcja chirurgiczna – gdy możliwa, następnie obserwacja bez radioterapii

wczesne stadium

- IF RT (1A) lub obserwacja (2C)
- stadium zaawansowane
- obserwacja u pacjentów asymptomatycznych (1B)
- rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów objawowych, ze wskazaniami do leczenia (GELF lub BNLI) (1A), żaden ze schematów leczenia nie ma wyższości nad innym (1B)
- terapia podtrzymująca rytuksymabem jest rekomendowana dla chorych u których uzyskano odpowiedź na terapię pierwszej linii opartej na rytuksymabie (1B)

FL
leczenie nawrotów

- chemioterapia skojarzona z rytuksymabem (gdy nie był wcześniej stosowany) (1A)
- chemioterapia i rytuksymab powinny być standardowym postępowaniem u pacjentów z nawrotami którzy byli wcześniej leżeni rytuksymabem i odpowiedzieli na terapię (1C)
- wybór schematu chemioterapii powinien uwzględniać charakterystykę pacjenta – schematy oparte na antracyklinach i analogach nukleozydów są skuteczne u pacjentów z chorobą oporną na leczenie lub nawrotową (1A)
- ibritumomab tiuksetan powinien być rozważony u pacjentów starszych oraz opornych lub nietolerujących leczenia rytuksymabem (2B)
- u pacjentów z chorobą zlokalizowaną, objawową, powinno się rozważyć paliatywną radioterapię (1B)

B5H [101]
leczenie pierwszej linii

- brak jednoznacznych danych które pozwoliłyby na sformułowanie wytycznych leczenia MCL
- pacjenci powinni być w miarę możliwości włączani do badań klinicznych
- stadium zlokalizowane (niezaawansowane) – IF RT

MCL

- stadium zaawansowane – w przypadku choroby indolentnej – *watch and wait*, większość pacjentów z MCL wymaga jednak aktywnego leczenia; młodzi pacjenci po uzyskaniu remisji mogą być poddani wyskкодawkowej chemioterapii i autotransplantacji
- rytuksymab powinien być stosowany w schematach pierwszej linii leczenia
- młodzi pacjenci powinni być leżeni rytuksymabem z wysokimi dawkami cytarabiny
- rytuksymab w monoterapii nie jest rekomendowany, ale może być stosowany u pacjentów nie tolerujących chemioterapii
- leczenie podtrzymujące nie jest zalecane

Organizacja Rodzaj chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

- rekomendowane schematy pierwszej linii: R-CVP, R-CHOP, R-FC, R-B, chlorambucyl z rytuksymabem

leczenie drugiej linii (choroba oporna i nawroty)

- brak złotego standardu w leczeniu nawrotów
- schemat HyperCVAD nie jest rekomendowany
- należy rozważyć schematy zawierające bortezomib, tamsirolimus, schematy wielolekowe

SMZL

- leczenie jak innych pacjentów z chłoniakami indolentnymi
- splenektomia u wybranych pacjentów

MALT (lokalizacja żołądkowa)

- eradykacja *H.pylori*
- choroba oporna na leczenie i progresywna – chemioterapia ± rytuksymab, chlorambucyl, leczeniem drugiej linii może być radioterapia

NMZL

MALT (lokalizacja pozażołądkowa)

- leczenie tak jak powyżej, z wyjątkiem eradykacji *H.pylori*
- w stadiach mniej zaawansowanych, gdy to możliwe zalecana resekcja, chemioterapia lub radioterapia
- stadia zaawansowane powinny być leczone tak jak inne chłoniaki indolentne

HAI [97]

NMZL

- brak zidentyfikowanego optymalnego postępowania
- CVP lub fludarabina u młodszych pacjentów
- u starszych chorych chlorambucyl
- ewentualne skojarzenie terapii z rytuksymabem

- stadium I (bez *bulky tumor*) – R-CHOP (4 cykle)+IF RT lub R-CHOP (6 cykli)

- stadium I *bulky* i stadia II-IV – R-CHOP (6-8 cykli), należy rozważyć radioterapię jako konsolidację leczenia

- leczenie nawrotów i choroby opornej – terapia ratunkowa i wysokodawkowana chemioterapia z HSCT; schematy ratunkowe np. R-DHAP, R-ESHAP, R-IEV, R-ICE; allo-HSCT u wybranych pacjentów z nawrotami

DLBCL

Organizacja Rodzaj chłoniaka

Zalecenia postępowania klinicznego

stadium I i II

- leczeniem z wyboru jest IF-RT

stadium III i IV

- chlorambucyl, fludarabina, rytuksymab w monoterapii
- politerapia: R-CVP (pierwsza linia u chorych poniżej 65 lat którzy są kandydatami do HSCT), R-FCR, rytuksymab+antracykliny np. R-CHOP (szybka kontrola objawów choroby, jako terapia drugiej linii i u pacjentów nie odpowiadającym na leczenie schematami nie zawierającymi antracyklin)

FL

- brak optymalnego schematu leczenia pierwszej linii

- proponowane schematy: R-HCVAD (młodzi pacjenci), R-FCM, FCM (nie tolerujący R-HCVAD)

- u chorych u których osiągnięto CR/PR należy rozważyć allotransplantację (gdy jest zgodny dawca) lub wysokodawkowana chemioterapia wspomagana autoHSCT

MCL

leczenie indukcyjne

- pacjentom w I i II stadium zaawansowania oraz z niewielką masą nowotworu zaleca się IFRT, tym z dużą masą nowotworu – chemioterapię i radioterapię
- pacjenci z chorobą w III i IV stadium zaawansowania, którzy nie podlegają strategii watch and wait powinni zostać poddani chemioterapii
- radioterapia (jako samodzielne leczenie) nie jest rekomendowana pacjentom w stadiach zaawansowanych, chyba, że nie zgadzają się na chemioterapię lub są do niej przeciwwskazania
- schematy chemioterapii powinny uwzględniać charakter choroby i być indywidualnie dobrane do danego pacjenta
- schematy w pierwszej linii leczenia - oparte na monoterapii związkami alkilującymi, polichemioterapii z zastosowaniem antracyklin lub fludarabiny
- u młodszych pacjentów nie powinna być stosowana monoterapia
- u chorych, którzy uzyskali częściową remisję po terapii pierwszego rzutu można rozważyć terapię konsolidacyjną rytuksymabem, auto-HSCT, radioimmunokoniuatami

SIE, SIES, GITMO FL [10]

leczenie choroby odpornej i nawrotów

- w przypadku niepowodzenia chemioterapii opartej na związkach alkilujących, zaleca się schematy z antracyklinami lub fludarabiną

Organizacja	Rodzaj chłoniaka	Zalecenia postępowania klinicznego
		<p>w skojarzeniu z rytuksymabem</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nie odpowiadający na leczenie pierwszego rzutu schematami zawierającymi antracykliny lub fludarabinę mogą być kandydatami do wysokodawkowanej chemioterapii i HSCT • w nawrotach, gdy leczenie pierwszej linii nie było oparte na antracyklinach lub fludarabinie, chorzy powinni otrzymywać polichemioterapię opartą na antracyklinach lub fludarabinie w skojarzeniu z rytuksymabem • pacjenci w wieku poniżej 65 lat, u których nawrót wystąpił po leczeniu antracyklinami lub fludarabiną powinni być kierowani do chemioterapii wysokodawkowanej i auto-HSCT <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • stadium I i II (bez <i>bulky tumor</i>) i bez niekorzystnych czynników prognostycznych – chemioterapia oparta na antracyklinach ± IF RT • pacjenci w stadium I i II i niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi powinni być leczeni jak pacjenci w stadium III i IV (D) • pacjenci w stadium III i IV powinni otrzymywać leczenie wg schematów R-CHOP i pokrewnych (A/B), rytuksymab w monoterapii nie jest rekomendowany (z wyjątkiem pacjentów z przeciwwskazaniami do chemioterapii) (C); u młodszych chorych <65 z grupy pośrednio wysokiego i wysokiego ryzyka należy rozważyć wysokodawkowaną chemioterapię i auto-HSCT (B); u chorych z <i>bulky tumor</i> przy rozpoznaniu można zastosować IF-RT jako terapię konsolidacyjną (C) • leczenie choroby odpornej i pierwszego nawrotu – pacjenci z remisją całkowitą po leczeniu I linii, <65 lat, powinni otrzymywać schematy nie wykazujące oporności krzyżowej i rytuksymab; chorzy w dobrym stanie ogólnym, wrażliwi na chemioterapię mogą być kierowani do terapii wysokodawkowanej i przeszczepu komórek macierzystych (A); chorzy oporni na leczenie ratunkowe powinni być włączani do badań klinicznych lub podlegać allo-HSCT/BSC

¹ Wszystkie zalecenia NCCN należą do kategorii rekomendacji 2A, chyba, że zaznaczono inaczej. ² W nawiasach podano siłę zaleceń.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Szeroko rekomendowanym lekiem przeciwnowotworowym w leczeniu chłoniaków nieziarniczych jest rytuksymab, przeciwciało monoklonalne anty-CD20, zalecane we wszystkich chłoniakach B-komórkowych, zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu ze schematem wielolekowym.

Chemioterapię stosowaną w chłoniaku grudkowym zaleca się m.in. dla wszystkich chłoniaków strefy brzeżnej. Decyzję czy u chorych z FL można zastosować powszechną w chłoniakach indolentnych strategię *watch and wait* czy też wymagane jest rozpoczęcie leczenia opiera się na kryteriach GELF lub BNL (musi być spełnione co najmniej jedno kryterium). W I i II stadium zaawansowania wg Ann Arbor ze wskazaniami do leczenia zaleca się radykalną radioterapię obszarów pierwotnie zajętych (IF-RT) z/bez immunochemioterapii. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy postępować jak w stadium IIB-IV.

W stadium IIB-IV FL rekomendowanym postępowaniem pierwszej linii jest immunochemioterapia wg schematu R-CHOP/R-CVP [92] lub leczenie bendamustyną i rytuksymabem (B-R) [108]. Alternatywe stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn (R-FM, R-F, R-FC, R-CCdA) [92]. W nawrotach i oporności na leczenie zaleca się podjęcie chemioimmunoterapii wg schematów m.in. R-FND, R-FCM, R-FMD lub zalecanych dla drugiej linii dla DLBCL.

W leczeniu MCL opcją priorytetową jest włączanie chorych do badań klinicznych. W przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych; gdy podjęcie takiego leczenia jest niemożliwe zaleca się schematy R-CHOP lub B-R; znaczenie terapii podtrzymującej rytuksymabem jest niejasne (wytyczne NCCN rekomendują takie postępowanie w przeciwieństwie do polskich wytycznych). W leczeniu indukującym remisję stosuje się różne schematy wielolekowe skojarzone z rytuksymabem (m.in. R-CHOP) [108].

Leczeniem z wyboru w chłoniakach agresywnych jest schemat R-CHOP o intensywności zależnej od stopnia zaawansowania Ann Arbor, uzupełniony w niektórych przypadkach IF-RT. Postępowanie takie jak w przypadku DLBCL zaleca się także w najczęściej występującym chłoniaku T-komórkowym – PTCL-NOS (z wyjątkiem rytuksymabu). W oporności i nawrotach choroby stosuje się schematy alternatywne (drugiej linii) z/bez rytuksymabu m.in. DHAP, ESHAP.

1.3. Ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa)

1.3.1. Definicje

Ostra białaczka nielimfocytowa (ANLL ang. *acute non-lymphocytic leukemia*, AML, ang. *acute myeloid leukemia* – ostra białaczka szpikowa) jest chorobą w której dochodzi do klonalnej proliferacji i kumulacji niedojrzałych morfologicznie i czynnościowo komórek blastycznych, wywodzących się z prekursorowej, stransformowanej nowotworowo komórki mieloidalnej. Naciekanie szpiku przez komórki białaczkowe prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w konsekwencji do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii [148, 87, 164]. Ostra białaczka szpikowa jest niejednorodną grupą chorób, a jej postać zależy od stopnia dojrzałości i zróżnicowania i klonu białaczkowego [87, 53].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Jednym z typów ostrej białaczki szpikowej jest ostra białaczka promielocytowa (APL, ang. *acute promyelocytic leukemia*), która charakteryzuje się odmienną biologią, leczeniem i rokowaniem względem innych typów AML, w związku z czym nie będzie stanowił przedmiotu tej analizy [164].

1.3.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Zapadalność i chorobowość

Ostre białaczki stanowią około 40% białaczek u ludzi dorosłych [140], a wśród nich 70 % przypadków stanowią ostre białaczki szpikowe (wg klasyfikacji ICD – C92.0) [139]. W Polsce nie ma wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii AML u osób dorosłych – dane raportowane przez KRN są niepełne i nie podają odrębnych danych dla ostrej białaczki szpikowej [44, 45].

Z uwagi na brak sprecyzowanych danych epidemiologicznych dotyczących AML u dorosłych, zgodnie z ustaleniami *Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych* (PALG), w 2003 roku w Instytucie Hematologii

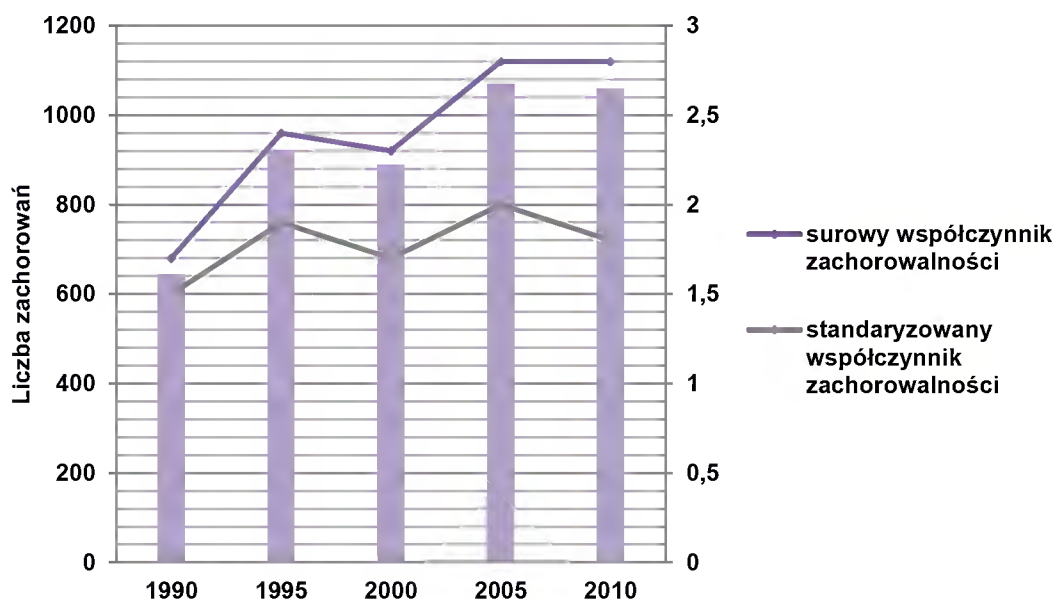
i Transfuzjologii utworzono rejestr zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych (w tym również AML). Rejestr opiera się na zgłoszeniach zachorowań przesyłanych z ośrodków hematologicznych – bardziej wiarygodne pod względem rzeczywistej zachorowalności są rejestry populacyjne, jednak takiego rejestru dotyczącego ostrych białaczek i AML w Polsce nie ma. Rejestr z dużym prawdopodobieństwem pozostaje niedoszacowany, aczkolwiek struktura zachorowań jest wiarygodna [139].

Ostre białaczki szpikowe mogą ujawnić się w każdym okresie życia, ale częściej dotyczą dorosłych niż dzieci. Według danych NCI białaczki stanowiły około 2,6% wszystkich nowotworów zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych w latach 2000-2004. Ostre białaczki stanowiły 43% wszystkich białaczek, w tym 69% stanowiły ostre białaczki szpikowe [140]. Według statystyk amerykańskich średnia zachorowalność wynosi 3,4/100 000/rok; 1,2/100 000/rok dla osób w wieku 30 lat i ponad 20/100 000/rok w wieku 80 lat. Średnia wieku chorych na AML wynosi 68 lat. Mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (4,56 vs. 3,0/100 000/rok) [164, 61]. Zachorowalność na ostre białaczki szpikowe jest większa dla płci męskiej (4,5/100 000) niż żeńskiej (3,0/100 000) i dla rasy białej (3,7/100 000) niż czarnej (3,1/100 000). Zapadalność na AML jest różna dla poszczególnych regionów świata, najwyższa jest w Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i Oceanii, a najniższa w Azji i Ameryce Łacińskiej [138]. *American Cancer Society* (ACS) szacuje zapadalność na AML w USA na 18 860 przypadków, a liczbę zgonów na 10 460 [71]. W Wielkiej Brytanii w 2011 roku odnotowano prawie 3 tysiące nowych przypadków AML, a surowy współczynnik zapadalności wynosił 5/100 000 dla mężczyzn i 4/100 000 dla kobiet [72].

Od lat 90. XX wieku obserwuje się tendencję wzrostową zapadalności na białaczki szpikowe w Polsce (Rysunek 4) [18].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 4. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności dla białaczki szpikowej w Polsce w latach 1990-2010 [18].



Najaktualniejsze dane KRN dotyczą zapadalności na białaczki szpikowe (sumarycznie przewlekłe i ostre) [44]. Poniższa tabela przedstawia liczbę zachorowań i wskaźniki zapadalności na białaczki szpikowe w Polsce w 2012 roku (Tabela 19).

Tabela 19. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na białaczki szpikowe w Polsce w 2012 roku wg KRN [44].

Płeć	Liczba zachorowań	Zapadalność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany ¹
Mężczyźni	628	3,4	2,4
Kobiety	561	2,8	1,7

¹ Określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [44].

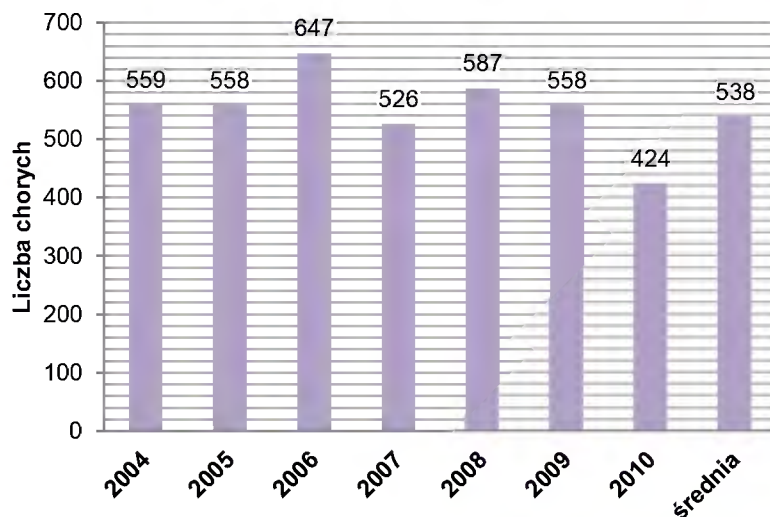
Liczba zachorowań na białaczkę szpikową wzrasta wraz z wiekiem, przy czym u dzieci i młodych dorosłych liczba zachorowań utrzymuje się na poziomie około 10-15 u obu płci. Najwięcej zachorowań notuje się między 55 a 79 rokiem życia (około 55%) [18]. Ryzyko zachorowania na białaczkę szpikową wśród dzieci i młodych dorosłych utrzymuje się na poziomie około 0,5/100 000, natomiast po 45 roku życia następuje wzrost ryzyka wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych [18].

Wg najnowszych danych PALG, opublikowanych w 2014 roku, w latach 2004–2010 zgłaszano rocznie około 650 zachorowań na ostre białaczki szpikowe, z czego 80% stanowiła AML – zgłaszano średnio 538 przypadków rocznie. Ostatnie dostępne dane pochodziły z 2010 roku, w którym zgłoszono 424 przypadki ostrej białaczki szpikowej (Rysunek 5). Analiza zachorowań na AML wykazała najmniejszą liczbę chorych w najmłodszych grupach wiekowych i stały wzrost liczby zachorowań u osób starszych. Rocznie zgłaszano średnio 32 zachorowania u osób w wieku 18-29 lat; 42 – w wieku 30-39 lat; 49 – w wieku 40-49 lat; 109 – w wieku 50-59 lat; 127 – w wieku 60-69 lat, a największą liczbę zachorowań

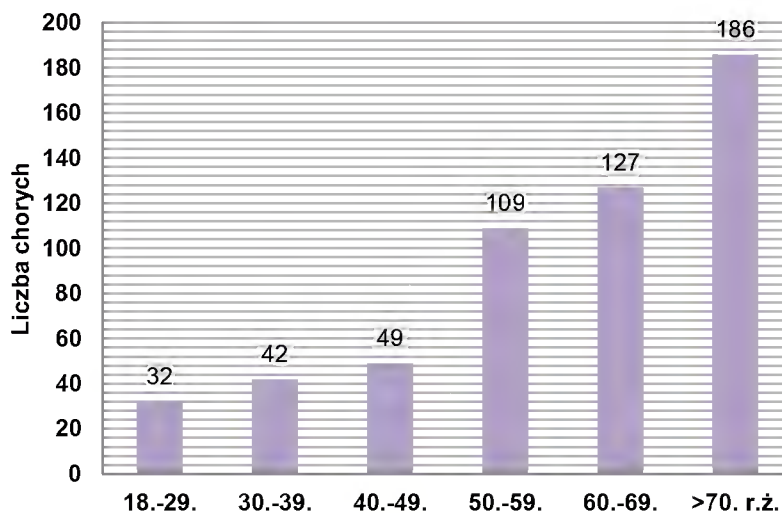
Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

w grupie powyżej 70. roku życia (Rysunek 6). Surowy współczynnik zachorowalności wynosił dla AML 1,8/100 000. Liczba i współczynniki zachorowań według grup wiekowych wykazały podobne tendencje do obserwowanych w innych krajach [139].

Rysunek 5. Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe w Polsce w latach 2004-2010 wg PALG [139].



Rysunek 6. Zgłoszone roczne zachorowania na ostre białaczki szpikowe w Polsce wg grup wiekowych (wartość średnia w latach 2004-2010) [139].



Brak jest danych dotyczących chorobowości ostrych białaczek szpikowych w Polsce. Jedyne dostępne dane odnoszą się do białaczek ogółem. Zgodnie z danymi KRN w 2012 roku żyło w Polsce 12 677 osób z białaczką rozpoznaną w latach 2003-2012. Od momentu diagnozy w 2008 roku, do roku 2012 przeżyły 8 105 osoby (chorobowość 5-letnia). Brak danych dotyczących chorobowości ostrej białaczki szpikowej [44].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 20. Chorobowość białaczek w Polsce w 2012 roku [44].

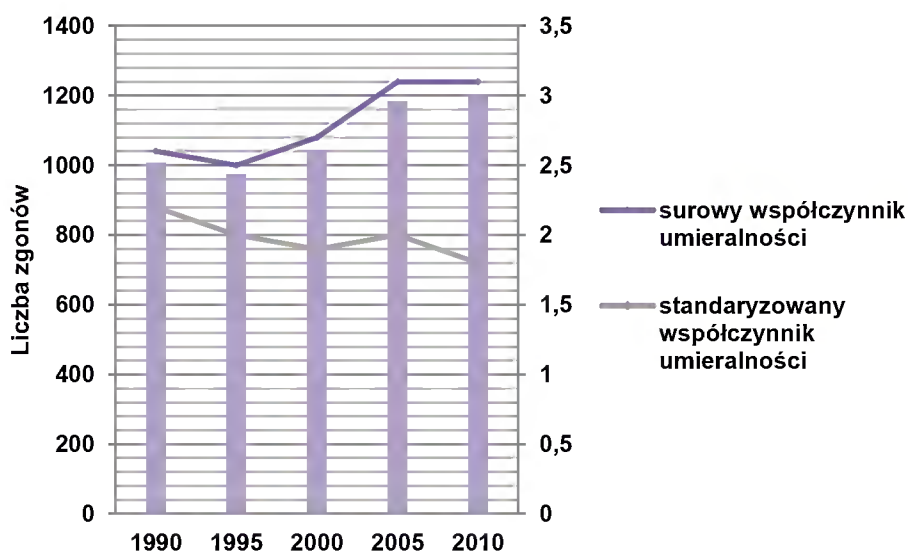
Chorobowość		
	5-letnia	10-letnia
Mężczyźni	4 470	6 858
Kobiety	3 635	5 819
Ogółem	8 105	12 677

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej w zakresie analizowanego wskazania zostało zamieszczone w dokumencie „Mitoxantron-Ebewe® – analiza wpływu na system ochrony zdrowia” [102].

Umieralność

Podobnie jak w przypadku chorobowości, brak wiarygodnych danych dotyczących umieralności i śmiertelności w ostrej białaczce szpikowej, w związku z czym w analizie postanowiono umieścić dane dostępne, dotyczące białaczki szpikowej. Umieralność na białaczkę szpikową w Polsce wzrosła na przestrzeni lat (Rysunek 7). Surowe współczynniki zapadalności wzrosły, a w ostatnich latach uległy stabilizacji. Nie można wskazać tendencji dla współczynnika standaryzowanego, który na przemian rośnie i maleje [18].

Rysunek 7. Liczba zgonów i współczynniki umieralności dla białaczki szpikowej w Polsce w latach 1990-2010 [18].



Większość zgonów z powodu białaczki szpikowej występuje po 55. roku życia (ok. 85% zgonów u mężczyzn i u kobiet). Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od szóstej dekady życia osiągając maksimum w ósmej-dziewiątej dekadzie życia [44]. Umieralność z powodu białaczki szpikowej obniża się od dwóch dekad u obu płci (około 2,2/100 000 u mężczyzn i 1,5/100 000 u kobiet). Umieralność z powodu białaczki szpikowej zarówno u mężczyzn jak i kobiet

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

charakteryzuje się spadkiem u dzieci i młodych dorosłych oraz stabilizacją u osób w średnim (45-64 lat) i starszym wieku (65 i więcej lat) [18]. Dane KRN dotyczące umieralności na białaczkę szpikową przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 21).

Tabela 21. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na białaczki szpikowe w 2012 roku w Polsce [44].

Płeć	Liczba zgonów	Umieralność (na 100 000 osób)	
		współczynnik surowy	współczynnik standaryzowany ¹
Mężczyźni	663	3,6	2,3
Kobiety	574	2,9	1,4

¹ Określa ile zachorowań wystąpiłoby w danej populacji (w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców), gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard; jako populację standardową przyjęto „standardową populację świata” [44].

1.3.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyna choroby nie jest dotychczas znana, chociaż wyodrębniono wiele czynników predysponujących lub inicjujących jej wystąpienie, takich jak czynniki środowiskowe (promieniowanie jonizujące, niektóre związki chemiczne itp.) oraz genetyczne (Tabela 22) [164, 53]. Uważa się, że AML rozwija się u 5-10% chorych leczonych lekami alkilującymi, ze szczytem zachorowań po 5-10 latach od zakończenia leczenia. Dotyczy to głównie chorych na chłoniaka Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, raka jajnika i piersi oraz szpiczaka mnogiego. Odmienną postacią AML jest choroba związana z leczeniem inhibitorami topoizomeryzy II (np. pochodne podofilotoksyn), która rozwija się szybciej niż po lekach alkilujących (ok. 2-3 lata). AML może rozwinąć się także u osób po transplantacji narządów, ponieważ chorzy ci otrzymują leki immunosupresyjne, a niektóre z nich, szczególnie azatiopryna mają zdolność do bezpośredniego uszkodzenia komórek krwiotwórczych. AML często poprzedzona jest mielodysplazją szpiku [87].

Tabela 22. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej [148, 164].

Czynniki środowiskowe	Wrodzone defekty genetyczne	Zespoły niewydolności szpiku
<ul style="list-style-type: none"> benzen, herbicydy, pestycydy promieniowanie jonizujące palenie tytoniu cytostatyki leki alkilujące inhibitory topoizomeryzy II inne leki chlorambucyl fenylbutazon 	<ul style="list-style-type: none"> zespół Downa zespół Blooma zespół monosomii chromosomu 7 zespół Klinefeltera (XXY) zespół Turnera (X0) nerwiakowłókniakowość wrodzone zespoły dysmorficzne 	<ul style="list-style-type: none"> niedokrwistość Fanconiego dyskeratoza wrodzona zespół Shwachmana-Diamonda małopłytkowość amegakariocytowa zespół Blackfana-Diamonda agranulocytoza Kostmanna rodzinna anemia aplastyczna

Konsekwencją ekspozycji na czynniki leukemogenne jest kumulowanie się nabytych zaburzeń genetycznych (mutacji, rearanżacji, amplifikacji genów) [148, 164]. Klon białaczkowy powstaje w wyniku transformacji komórki macierzystej lub wczesnych komórek progenitorowych. Wskutek zablokowania

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

procesu różnicowania i dojrzewania może on wykazywać dużą różnorodność cech morfocytochemicznych, immunofenotypowych, cytogenetycznych i molekularnych [142]. U podstaw transformacji prowadzącej do powstania samoodtworzonego klonu komórek białaczkowych leży kilka współdziałających ze sobą mechanizmów etiopatogenetycznych. Zasadnicze znaczenie mają zmiany w genach kodujących wytwarzanie receptorów, cząsteczek sygnalizacyjnych, czynników regulujących proliferację, różnicowanie, apoptozę, samoodtworzenie się komórek a także kontrolujących cykl komórkowy i kontakty ze środowiskiem zewnętrznym, które odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy hematopoezy. Do genów tych należą geny kodujące receptory błonowe cytokin i chemokin, kinazy tyrozynowe (KIT, FLT-3), cząsteczki ważnych szlaków sygnałowych (RAS, JAK2) oraz czynniki wchodzące w skład kompleksów transkrypcyjnych [148]. Na podstawie badań na modelach zwierzęcych wysunięto hipotezę tak zwanych dwóch uderzeń (*two-hit model*), dotyczącą liczby aberracji genetycznych w *loci* genów kontrolujących kluczowe dla komórki procesy. Wyniki ostatnich badań wskazują, że do powstania transformacji białaczkowej niezbędne jest współistnienie mutacji aktywującej szlaki przekazywania sygnału (klasa II) i w konsekwencji stymulującej proliferację i/lub przeżycie białaczkowej komórki prekursorowej oraz aberracji genetycznej modulującej funkcje czynników transkrypcyjnych lub ich ko aktywatorów (klasa I), odpowiedzialnej za nieprawidłowe różnicowanie komórek [164]. Mutagenna aktywacja samych kinaz tyrozynowych, bez równoczesnego zablokowania dojrzewania, może powodować rozwój nowotworu mieloproliferacyjnego, natomiast sama blokada genów kontrolujących dojrzewanie (np. rearanżacje genów CBF, ang. *core binding factor*) może leżeć u podstaw mielodysplazji. Rola czynników wewnętrznych, takich jak osłabienie mechanizmów kontroli proliferacji i układów kontroli immunologicznej, nie jest dokładnie poznana. Komórki wytwarzają czynniki o działaniu supresyjnym wobec komórek zmieniających fenotyp na nowotworowy np. białko p53 i czynniki regulujących interferony 1 (gen IRF1). Czynniki te mogą eliminować komórki które uległy transformacji, zapobiegając rozwojowi klonu nowotworowego. U części chorych na białaczki i MDS wykryto mutacje genów P53 i IRF1. Zewnętrzne czynniki leukemogenne, zwane kofaktorami (promienowanie jonizujące, związki chemiczne, zakażenia wirusowe), ułatwiają transformację białaczkową oraz osłabiają kontrolę immunologiczną [148].

Niekiedy komórki białaczkowe naciekają narządy pozaszpikowe, ale patomechanizm tego zjawiska jest mało poznany. Przypuszczalnie wytwarzania i sekrecja cytokin, w tym TNF przez blasty białaczkowe, zwiększa ekspresję selektyn, kadheryn i innych cząsteczek adhezyjnych na endotelium naczyń, co zwiększa adhezję komórek białaczkowych i być może zwiększa przenikanie ich przez ścianę naczyń i naciekanie tkanek pozaszpikowych [87].

1.3.4. Obraz kliniczny

Najważniejsze objawy kliniczne AML są konsekwencją obecności komórek białaczkowych w szpiku, krwi obwodowej oraz innych narządach. Nacieczenie szpiku przez patologiczne blasty prowadzi do niewydolności prawidłowej hematopoezy i w rezultacie do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii. Objawy związane z niedokrwistością to: osłabienie, pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego, zawroty głowy, zasłabnięcia, pojawienie się lub nasilenie dolegliwości stenokardialnych [87, 164, 142]. Objawy skazy krwotocznej mogą wynikać z małopłytkowości i występować pod postacią wybroczyn na skórze i błonach śluzowych jamy ustnej, krwawienia z nosa i z dziąseł, przedłużających

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

się krwawień miesięcznych u kobiet, zagrażających życiu krwotoków z przewodu pokarmowego, dróg rodnych lub krwawienia do OUN. Objawy skazy krwotocznej mogą również wystąpić w przebiegu zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, ang. *disseminated intravascular coagulation*). Objawami związanymi z neutropenią mogą być zakażenia bakteryjne i grzybicze w różnych narządach i tkankach (często o ciężkim przebiegu) oraz owrzodzenia neutropeniczne błon śluzowych [148, 87]. Do objawów klinicznych związanych z obecnością komórek białaczkowych we krwi obwodowej należy przede wszystkim zespół objawów chorobowych wynikających z leukostazy na skutek zaburzeń przepływu krwi w mikrokrążeniu ustrojowym z powodu jej nadmiernej lepkości (w przebiegu hiperleukocytozy). Należą do niego między innymi: niewydolność serca, zaburzenia czynności OUN (od splątania do utraty przytomności), zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii związane ze zmniejszonym przepływem krwi w naczyniach płucnych [148, 164]. Nacieki białaczkowe w narządach pozaszpikowych mogą się objawiać naciekami skórnymi (płaskie lub drobnoguzkowe), przerostem dziąseł, naciekami w narządach chłonnych (hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia), białaczkowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (*meningitis leucaemica*), neurologicznymi objawami ogniskowymi w OUN albo w innych tkankach [87, 164]. W przebiegu białaczki naciekającej narządy pozaszpikowe mogą się pojawiać także objawy ze strony układu oddechowego (związane z naciekami śródmiąższowymi i przegród pęcherzykowych, wysiękiem w jamie opłucnej lub naciekami zwężającymi drogi oddechowe), serca (niewydolność serca i zaburzenia rytmu serca), układu moczowego (krwiomocz), układu kostno-stawowego (ból) [148].

Do innych, mniej specyficznych objawów AML zalicza się zmniejszenie masy ciała, poty, bóle kostne. W badaniu przedmiotowym skóry i błon śluzowych stwierdza się objawy niedokrwistości (bładość) i skazy krwotocznej (punkcikowate wybroczyny, podbiegnięcia krwawe). Na błonach śluzowych jamy ustnej dość często występują naloty grzybicze lub drobne nadżerki (tzw. owrzodzenia neutropeniczne). Hepatosplenomegalia i przerost dziąseł są charakterystyczne dla białaczek wywodzących się z monocytów i monoblastów [87, 164].

1.3.5. Rozpoznanie

Rozpoznanie wstępne opiera się na objawach klinicznych oraz badaniach morfologicznych krwi i szpiku. Kryterium rozpoznania AML wg WHO jest stwierdzenie co najmniej 20% komórek blastycznych w szpiku lub krwi obwodowej. Wyjątkiem są białaczki z powtarzalnymi aberracjami cytogenetycznymi: t(8; 21), inv(16), t(16; 16) lub t(15; 17), w których stwierdzenie wymienionych aberracji jest wystarczające do rozpoznania, niezależnie od liczby blastów w szpiku i/lub krwi [148, 164]. Rozpoznanie szczegółowe opiera się na badaniach cytogenetycznych, molekularnych i immunofenotypowych, które są niezbędne do rozpoznania białaczki w 1/3 przypadków [148]. Klasyfikacja AML według WHO z 2008 roku uwzględnia nie tylko cechy morfologiczne komórek białaczkowych, ale także ich charakterystykę genetyczną, immunofenotypową oraz wspólne dla poszczególnych podtypów cechy kliniczne [164].

Wg ustaleń ELN w diagnostyce AML niezbędne są następujące badania:

1. morfologia i rozmaz krwi obwodowej (200 komórek),
2. mielogram z oceną odsetka dysplazji w poszczególnych liniach (ocena 500 komórek jądrzastych),

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

3. trepanobiopsja (zalecana wg rekomendacji WHO z 2008 r.),
4. określenie immunofenotypu (optymalny panel badań):
 - markery prekursorowe: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR,
 - markery granulocytarne: CD13, C15, CD16, CD33, CD65, Comp,
 - markery monocytowe: CD11c, CD14, CD64, CD4, CD11b, CD36, NG2 homolog, lizozym
 - markery megakariocytowe: CD41(gpIIb/IIIa), CD61(gpIIIa), CD42(gp1b)
 - markery erytroidalne CD235a (GfA)
5. cytogenetyka klasyczna + FISH,
6. badania molekularne:
 - RUNX1-RUNX1T1, CFBF-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214,
 - mutacje FLT3-ITD, NPM1, CEBPA [164].

W przebiegu AML w morfologii krwi obwodowej stwierdza się zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, stężenia hemoglobiny i hematokrytu oraz najczęściej różnego stopnia małopłytkowość. Liczba krwinek białych (WBC, ang. *white blood cells*) jest zwykle podwyższona, jednakże u 40–50% chorych obserwuje się prawidłową leukocytozę lub leukopenię. Charakterystyczną cechą ostrej białaczki jest obecność tak zwanej przerwy białaczkowej (*hiatus leucaemicus*) w rozmazie krwinek białych. Polega ona na występowaniu we krwi obwodowej komórek blastycznych i resztkowych dojrzałych granulocytów przy braku form o pośrednim stopniu dojrzałości [87, 164]. Bezwzględna liczba dojrzałych granulocytów we krwi jest znacznie zmniejszona (neutropenia). W celu diagnostyki osoczowych zaburzeń krzepnięcia mogących towarzyszyć białaczce wskazane jest oznaczenie w każdym przypadku stężenia fibrynogenu, czasu kaolinowo-kefalinowego, czasu i wskaźnika protrombinowego oraz D-dimerów i/lub produktów degradacji fibrynogenu (FDP, ang. *fibrinogen degradation product*). Należy również ocenić wydolność wątroby i nerek, a także oznaczyć stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ostrych białaczkach przebiegających z wysoką leukocytozą często obserwuje się podwyższone stężenie kwasu moczowego, mocznika, kreatyniny, a także zaburzenia elektrolitowe (hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia) mogące świadczyć o zespole lizy guza. Podstawowe znaczenie dla rozpoznania AML ma badanie cytologiczne szpiku kostnego. Trepanobiopsja szpiku nie jest rutynowym badaniem, jednakże powinna być wykonana w przypadku braku możliwości uzyskania adekwatnego materiału do badania w biopsji aspiracyjnej, na przykład w punkcji suchej oraz w AML powstałej na tle zespołu mielodysplastycznego (MDS, ang. *myelodysplastic syndrome*). Szpik kostny i krew obwodowa są poddawane ocenie morfologicznej, cytochemicznej, immunofenotypowej i genetycznej. Analiza ekspresji szerokiego panelu antygenów jest konieczna do potwierdzenia podejrzenia AML, a także do prawidłowego rozróżnienia danego typu nowotworu [148,164]. Ocena anomalii genetycznych klonu białaczkowego za pomocą klasycznej cytogenetyki, analizy metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) lub metod molekularnych jest bardzo ważnym elementem diagnostyki AML. Według rekomendacji *European LeukemiaNet* zarówno szpik kostny, jak i krew obwodowa powinny być zabezpieczone do badań molekularnych metodą odwrotnej transkryptazy z reakcją łańcuchowej polimerazy (RT-PCR, ang. *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*). W konwencjonalnej analizie cytogenetycznej metodą prążkową aberracje chromosomalne stwierdza się u około 55% chorych. Technikę FISH coraz częściej wykorzystuje się jako metodę uzupełniającą klasyczną cytogenetykę metodą prążkową. Pozwala ona na

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

identyfikację chromosomów markerowych, translokacji złożonych lub ukrytych oraz aberracji liczbowych. Ponadto umożliwia wykrycie powtarzalnych aberracji genetycznych (AML1-ETO; CBF-MYH11, MLL i EVI1) lub delecji chromosomu 5q i 7q. Badania molekularne są przydatne do szybkiego potwierdzenia obecności znanych genów fuzyjnych (RUNX1-RUNX1T1, CBF-MYH11, PML-RARA, MLLT3-MLL, DEK-NUP214) oraz identyfikacji nowych, istotnych rokowniczo mutacji somatycznych (np. FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, c-KIT) u chorych z prawidłowym kariotypem [164].

Od 2008 roku obowiązuje klasyfikacja ostrych białaczek szpikowych wg WHO, która zastąpiła klasyfikację francusko-amerykańsko-brytyjską (FAB). Klasyfikacja WHO 2008 (w nawiasie stary symbol wg klasyfikacji FAB):

1. ostre białaczki z powtarzalnymi zmianami cytogenetycznymi (wysobnione z całej grupy FAB):
 - AML z t(8:21) (q22;q22); (RUNX1:RUNX1T1),
 - AML z inv(16) (p13:1q22) lub t(16:16)(p13.1;q22); (CBFB-MYH11),
 - ostra białaczka promielocytowa z t(15:17)(q22;q12); (PML-RARalfa),
 - AML ze zmianami 11 q23 (MLL); t(9:11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
 - AML z t(6:9)(q23;q34); (DEK-NUP214),
 - AML z inv(3)(q21;q26.2)/t(3:3)(q21q26.2); (RPN1-EVI1),
 - AML megakarioblastyczna z t(1:22)(p13;q13); (RBM15-1MKL1),
 - AML z mutacją NPM1 (włączone prowizorycznie w 2008 r.),
 - AML z mutacją CEBPA (włączone prowizorycznie w 2008 r.).
2. AML związane z MDS,
3. AML związane z wcześniejszą chemio-/radioterapią,
4. AML bez specyfikacji innej niż morfologiczna (AML-NOS),
 - AML mało zróżnicowana (dawniej FAB M0),
 - AML bez cech dojrzewania (dawniej FAB M1),
 - AML z dojrzewaniem (dawniej FAB M2),
 - ostra białaczka mielomonocytowa (dawniej FAB M4),
 - ostra białaczka monoblastyczna i monocytowa (dawniej FAB M5),
 - ostra białaczka erytroblastyczna (dawniej FAB M6),
 - ostra białaczka megakariocytowa (dawniej FAB M7),
 - ostra białaczka bazofilowa,
 - ostra panmieloza z mielofibrozą,
5. mięsak mieloidalny (*myeloid sarcoma*),
6. proliferacje mieloidalne związane z zespołem Downa,
7. ostre białaczki wykazujące mieszane cechy liniowe (niezróżnicowane, AML z t(9:22), fenotyp mieszany B+ mieloidalny, T + mieloidalny) [148, 124, 130].

Niekiedy wyróżnia się izolowaną postać AML z obecnością patologicznych blastów poza szpikiem kostnym (skóra, tkanki miękkie, przewód pokarmowy i inne), którą określa się nazwą *granulocytic sarcoma* lub *chloroma* [87].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

W rozpoznaniu różnicowym u chorych z AML należy uwzględnić: inne nowotwory przebiegające z zajęciem szpiku i krwi obwodowej, w tym ostrą białaczkę limfoblastyczną, mielodysplazję szpiku, nowotwory mieloproliferacyjne (MPN, ang. *myeloproliferative neoplasms*), przerzuty nowotworowe do szpiku przebiegające z obecnością mieloblastów i erytroblastów we krwi obwodowej, anemię plastyczną, odczyny białaczkowe w przebiegu zakażeń, w tym zwłaszcza w gruźlicy przebiegającej z wysoką leukocytozą i odmłodzeniem obrazu krwinek białych, choroby infekcyjne, w tym wrzodziejące zapalenie gardła i migdałków, anginę Plaut-Vincenta, ostrą agranulocytozę, mononukleozę zakaźną [148, 164].

1.3.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Największą szansę wyleczenia mają chorzy w wieku <60 lat, z korzystnymi zmianami cytogenetycznymi, bez obciążających zmian molekularnych, u których leczenie indukujące szybko spowodowało całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) i którzy nie mają zmian pozaszpikowych. Wiek powyżej 60 lat jest złym czynnikiem prognostycznym, prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat dotyczy niecałych 5% chorych [87]. Sama polichemioterapia umożliwia uzyskanie wyleczenia w białaczkę promielocytowej (do 90%) i w niektórych postaciach o korzystnym rokowaniu (50%); w pozostałej większości wyleczalność wynosi 10–15%. U osób młodych zastosowanie bardzo intensywnej chemioterapii zwiększa odsetek 5-letnich przeżyć do ~40%, a przeszczep komórek krwiotwórczych pozwala wyleczyć >60% chorych [164].

Nieleczona AML prowadzi do zgonu w ciągu 2–3 miesięcy od rozpoznania, najczęściej z powodu infekcji lub skazy krwotocznej małopłytkowej [148,87].

U 60–85% chorych w ciągu 2–3 lat od uzyskania remisji występuje nawrót białaczki. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby zależy głównie od grupy ryzyka cytogenetycznego AML. Czynniki rokownicze można podzielić na zależne od pacjenta oraz zależne od charakterystyki klonu białaczkowego. Czynniki rokownicze zależne od pacjenta to: stan ogólny chorego (PS (ang. *performance status*) 0–1 vs. 2 vs. ≥ 3), wiek (≤ 60 lat vs. > 60 lat), choroby współistniejące oceniane według *Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index* (HCT-CI) [164]. Czynniki rokownicze zależne od klonu białaczkowego to anomalie cytogenetyczne i anomalie molekularne [164, 66]. W praktyce klinicznej do oceny ryzyka najczęściej wykorzystuje się klasyfikację cytogenetyczno-molekularną opracowaną przez ekspertów ELN (*European LeukaemiaNet*) (Tabela 23). Kariotyp monosomalny, definiowany jako obecność co najmniej 2 monosomii autosomalnych lub 1 monosomii autosomalnej skojarzonej z co najmniej 1 aberracją strukturalną, charakteryzuje grupę chorych o szczególnie złym rokowaniu. Do innych niekorzystnych czynników prognostycznych należą MDS poprzedzający wystąpienie AML, a także wcześniejsze leczenie środkami cytotoksycznymi [164].

Tabela 23. Znaczenie prognostyczne aberracji molekularnych w ostrej białaczkę szpikowej [164, 66].

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne
korzystne	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22); CBFb-MYH11 NPM1mut/FLT3-ITD–(prawidłowy kariotyp) CEBPAmut(prawidłowy kariotyp)

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Rokowanie	Zaburzenia genetyczne
pośrednie I	NPM1mut/FLT3-ITD+ wtNPM1/FLT3-ITD+ wtNPM1/FLT3-ITD– pozostałe białaczki z prawidłowym kariotypem, z wyłączeniem sklasyfikowanych w grupie korzystnego rokowania
pośrednie II	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL zaburzenia cytogenetyczne niesklasyfikowane jako korzystne lub niekorzystne
niekorzystne	inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); rearanżacje MLL –5/del(5q) –7/abnl(17p) złożony kariotyp

Wskaźniki przeżyć dla mężczyzn i kobiet w białaczce szpikowej kształtują się na podobnym poziomie (Tabela 24). W porównaniu do innych chorób nowotworowych przeżywalność chorych na białaczki szpikowe jest niska. Przeżycie 5-letnie dotyczy jedynie 20% chorych, podczas gdy średnia przeżywalność we wszystkich nowotworach złośliwych wynosi 30% u mężczyzn i 50% u kobiet. Białaczki szpikowe charakteryzują się także niższą o około 10% przeżywalnością niż w pozostałych białaczkach. Przeżycia względne 5-letnie dla polskich pacjentów białaczką, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 są o 10% mniejsze niż średnia europejska, oszacowana w ramach badania EUROCARE-4 (diagnoza 1995-2002) [45].

Tabela 24. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z białaczką szpikową w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [45].

Wskaźniki przeżyć względnych			
	1-roczny	3-letni	5-letni
Mężczyźni	43,4%	25,8%	19,9%
Kobiety	45,9%	27,4%	21,7%
Ogółem	45,0%	27,0%	21,0%

Na przestrzeni ostatnich lat stwierdza się wydłużenie czasu przeżycia chorych na AML. Analiza *Medical Research Council* za okres 1988-2000 wykazała przeżycie 5-letnie u około 60% dzieci poniżej 15 roku życia. Przeżycie 5-letnie u osób starszych (powyżej 56 roku życia) leczonych w okresie 1990-1998 uzyskano u 22% chorych [138].

1.3.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

Rozpoznanie białaczki z reguły ma bardzo istotny wpływ na jakość życia zdiagnozowanych pacjentów. Chorzy na białaczki bez względu na płeć i czas trwania choroby mają pesymistyczne nastawienie do siebie, świata i przyszłości. Najczęściej obserwowane u chorych na białaczki (szczególnie u kobiet) są cechy neurasteniczne, a u chorych dłużej chorujących cechy depresyjne. Istotnym czynnikiem mającym wpływ na jakość życia jest aktywność zawodowa. Choroba nowotworowa powoduje jej czasowe lub stałe zaprzestanie. Sposób funkcjonowania, radzenia sobie w sytuacjach trudnych ma istotne znaczenie

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

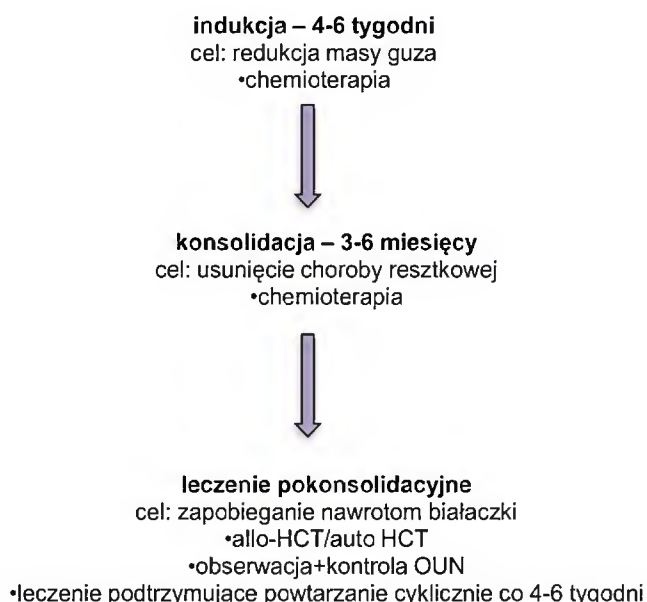
u chorych na białaczki. Obecność lub brak osoby bliskiej, wspierający stosunek rodziny stanowi kolejny istotny element mający znaczący wpływ na jakość życia chorych na białaczki. Ważne jest wsparcie zarówno bliskich choremu osób, jak i zespołu leczącego. Z danych epidemiologicznych wynika, że białaczki stanowią coraz poważniejszy problem zdrowotny i społeczny, powinny być obszarem wnikliwego zainteresowania prowadzącego do udoskonalania narzędzi i metodologii badań nad jakością życia tej grupy chorych [39].

1.3.8. Aktualna praktyka kliniczna

Optymalną metodę terapii dającą największą szansę na wyleczenie przy najmniejszym ryzyku należy zaplanować po wyjściowej ocenie rokowania. Leczenie w ostrych białaczkach szpikowych jest uzależnione od stopnia ryzyka, wieku pacjenta i chorób współistniejących. Zasady ogólne to: małe ryzyko i gorszy stan biologiczny chorego – leczenie bardziej zachowawcze; większe ryzyko i lepszy stan biologiczny – dążenie do całkowitego wyleczenia. Leczenie należy prowadzić na oddziałach mających dostęp do współczesnej diagnostyki cytogenetycznej i molekularnej, przystosowanych do intensywnego leczenia hematoonkologicznego [148].

Zasadniczo leczenie ostrej białaczki szpikowej składa się z trzech etapów: indukcji remisji, konsolidacji i leczenia pokonsolidacyjnego (Rysunek 8). Niżej opisane zasady dotyczą wszystkich rodzajów AML z wyjątkiem ostrej białaczki promielocytowej, której potokół leczenia jest odrębny [87, 164].

Rysunek 8. Zasady leczenia ostrych białaczek szpikowych [148, 142].



Indukcja remisji jest polichemioterapią mającą na celu zredukowanie masy komórek białaczkowych do ilości niewykrywalnej standardowymi metodami hematologicznymi i przywrócenie normalnej hematopoezy (osiągnięcie całkowitej remisji). Standardem dla terapii indukującej u młodszych (<60 r.ż) pacjentów z AML jest protokół 3+7 z daunorubicyną w dawce 60-90 mg/m² stosowaną przez 3 dni oraz cytarabiną (Ara-C) podawaną w ciągłym wlewie dożylnym kroplowym w dawce 100-200 mg/m²

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

przez 7 dni. Spośród innych antybiotyków antracyklinowych w leczeniu wykorzystywana jest idarubicyna (10-12 mg/m²) oraz pochodna antrachinonu – mitoksantron (10-12 mg/m²). Używane są także różne warianty tego leczenia polegające na zmianie dawkowania lub dodaniu trzeciego leku przeciwnowotworowego: tioguaniny, etopozydu, kladrybiny lub fludarabiny. U chorych w wieku >60 lat leczenie indukujące remisję jest w większym stopniu zindywidualizowane i dostosowane do wskaźników stanu biologicznego. Chorych w starszej grupie wiekowej dzieli się na 3 podgrupy – zdolnych do tolerowania leczenia takiego jak dla chorych <60 r.ż, mogących otrzymywać leczenie podobne jak dla chorych <60 r.ż. w zredukowanych dawkach i kwalifikujących się jedynie do leczenia objawowego i wspomagającego [85]. Regeneracja szpiku i remisja po leczeniu indukującym występuje po 3–6 tygodniach [148, 164]. Kryteria odpowiedzi na leczenie indukcyjne przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 25.).

Tabela 25. Kryteria odpowiedzi na leczenie w ostrej białaczce szpikowej wg ELN [164].

Kryterium	Definicja
całkowita remisja (CR)	odsetek blastów w szpiku < 5%; brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów choroby pozaszpikowej, neutrofilia > 1,0 × 10 ⁹ /l, płytki > 100 × 10 ⁹ /l; brak wskazań do przetaczania koncentratu krwinek czerwonych
całkowita remisja z niepełną regeneracją (CRi)	wszystkie kryteria CR z przetrwałą neutropenią (< 1,0 × 10 ⁹ /l) lub małopłytkowością (< 100 × 10 ⁹ /l)
stan morfologiczny wolny od białaczki	odsetek blastów < 5%, brak blastów z pałeczkami Auera, brak objawów białaczki pozaszpikowej, pełna regeneracja hematologiczna niekonieczna
częściowa remisja (PR)	dotyczy tylko badań klinicznych I i II fazy, wszystkie hematologiczne kryteria CR, zmniejszenie blastów w szpiku do 5–25% i zmniejszenie odsetka blastów w szpiku o przynajmniej 50%
cytogenetyczna całkowita remisja (CRc)	powrót do prawidłowego kariotypu u chorych z CR lub CRi w przypadku anomalii cytogenetycznych stwierdzonych podczas rozpoznania na podstawie oceny 20 metafaz w szpiku kostnym
choroba oporna (RD)	brak CR, CRi lub PR u chorych przeżywających 7 dni lub dłużej od zakończenia terapii z cechami przetrwałej białaczki we krwi i/lub w szpiku
zgon w aplazji	zgon po 7 dniach lub później od zakończenia leczenia indukującego z cytopenią i aplastycznym lub hipoplastycznym szpikiem bez przetrwałej białaczki
zgon z nieustalonej przyczyny	zgon przed zakończeniem indukcji lub < 7 dni od jej zakończenia, lub > 7 dni od zakończenia indukcji bez blastów we krwi, lecz bez badania szpiku
wznowa	odsetek blastów w szpiku > 5% lub ponowne pojawienie się blastów we krwi, lub rozwój białaczki pozaszpikowej

W 30% przypadków po chemioterapii indukującej zostaje osiągnięta jedynie częściowa remisja (PR) lub występuje oporność na leczenie. W przypadku PR zaleca się powtórzenie takiego samego cyklu indukującego remisję, a w przypadku oporności – leczenie drugiego rzutu, zależnie od typu białaczki, charakteru oporności i stanu chorego, oparte na zastosowaniu innych kombinacji lub nowych leków w ramach badań klinicznych [148, 53]. W celu wcześniejszego stwierdzenia oporności na leczenie indukujące remisję wykonuje się badanie cytologiczne szpiku pobranego w okresie między 6 a 18 dniem chemioterapii. Pozwala to w razie braku redukcji komórek białaczkowych bezzwłocznie zmodyfikować leczenie [148].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Po uzyskaniu całkowitej remisji, aby usunąć minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. *minimal residual disease* – obecność komórek białaczkowych w liczbie niewywołującej objawów klinicznych, wykrywanej tylko czułymi metodami (cytometria przepływowa, badania molekularne) konieczne jest wdrożenie terapii konsolidującej. Podstawą leczenia konsolidującego jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek Ara-C (HiDAC, ang. *high dose Ara-C*). Standardowe leczenie konsolidujące składa się z jednego do czterech cykli cytarabiny w dawce 2-3 mg/m² co 12h w dniu 1, 3 i 5. Potwierdzono skuteczność zastosowania dwóch cykli terapii – HiDAC i HAM (Ara-C 1,5 g/m² w dniach 1-3 i mitoksantron 10 mg/m² w dniach 3-5) [85].

Wybór postępowania po zakończonym leczeniu indukującym i konsolidującym zależy od podtypu białaczki, wyjściowej oceny rokowania i stanu ogólnego pacjenta. U chorych z grupy o niekorzystnym i pośrednim rokowaniu, w dobrym stanie ogólnym i mających dawcę zaleca się allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego. Gdy nie znaleziono dawcy lub występują przeciwwskazania biologiczne u chorych należy rozważyć auto-HSCT. U chorych o korzystnym rokowaniu ze zmianami CBF oraz u chorych z grupy rokowania pośredniego (z normalnym kariotypem), ale z mutacją NPM1 bez FLT3-ITD lub z mutacją CEBPA po uzyskaniu CR należy podać ≥ 3 cykli konsolidujących z wysokimi dawkami Ara-C, a następnie dokładnie monitorować remisję na poziomie MRD. Alternatywą jest auto-HSCT po przeprowadzeniu 1–2 cykli konsolidujących. Leczenie podtrzymujące, standardowe w terapii ostrej białaczki promielocytowej, w pozostałych formach AML budzi kontrowersje, może być jednak brana pod uwagę u chorych z przeciwwskazaniami do HSCT [148].

W przypadku nawrotu choroby, postępowanie zależy od czasu po jakim wystąpił. W nawrotach późnych po >6 miesiącach można powtórzyć taki sam cykl indukujący remisję. W nawrotach wczesnych, zaleca się rozważenie leczenia drugiego rzutu (zastosowanie leków niewykazujących krzyżowej oporności z lekami podstawowymi, zmiana kombinacji leków lub zastosowanie nowych leków w ramach badań klinicznych) tak jak w przypadku oporności na leczenie indukcyjne. Jeżeli uzyska się kolejną CR lub PR, należy bezzwłocznie dążyć do leczenia poprzez allo-HSCT lub gdy to niemożliwe, w ramach badań klinicznych, gdyż kolejne remisje są mniej trwałe [148]. Optymalne postępowanie w przypadku nawrotów AML nie zostało jednak do tej pory ustalone [132].

Podstawowe znaczenie dla skutecznego przeprowadzenia leczenia indukującego, a także w czasie terapii konsolidacyjnej i reindukcji u chorych ze wznową białaczki ma leczenie wspomagające, które obejmuje m.in. zapobieganie zakażeniom, leczenie zakażeń, leczenie hiperleukocytozy, przetaczanie preparatów krwiopochodnych ubogoleukocytarnych, leczenie hiperurykemii, stosowanie czynników pobudzających hematopoezę, leczenie nudności i wymiotów [148].

Szczególną grupą pacjentów są chorzy w starszym wieku, u których wyniki leczenia są wyraźnie gorsze niż u chorych poniżej 60. r.ż. (CR w tej grupie wiekowej udaje się uzyskać tylko u 45-55% pacjentów). Przyczyną gorszego rokowania jest częstsze występowanie chorób współistniejących, częstsze występowanie źle rokujących zmian cytogenetycznych i częstsza lekooporność. Podstawowe znaczenie ma dostosowanie radykalności leczenia do ogólnego stanu zdrowia chorego oraz zapewnienie optymalnego leczenia wspomagającego. Schematy leczenia uwzględniają te same leki co dla innych grup wiekowych. W razie niewydolności serca poleca się stosowanie postaci liposomalnych daunorubicyny lub zastąpienie jej idarubicyną/mitoksantronem. W leczeniu konsolidującym zaleca się stosowanie średnich dawek Ara-C. HSCT można stosować z indywidualnych wskazań; auto-HSCT jest

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

uzasadnione u chorych z grup niskiego i pośredniego ryzyka. Allo-HSCT jest wykonywane w grupie chorych >60 rż. tylko w 5% przypadków. Aktualnie dostępność tej metody wzrosła, gdyż szeroko stosuje się kondycjonowanie o zredukowanej intensywności, które charakteryzuje mniejsza śmiertelność zależna od przeszczepu [148].

Wiele spośród aktualnie prowadzonych badań klinicznych w AML inspirowanych jest ideą terapii celowanej, ingerującej w procesy sygnalizacji komórkowej, apoptozy, bądź też w interakcje komórek białaczkowych z podścieliskiem szpiku [142]. Zastosowanie u pacjentów z mutacjami FLT3 ITD i TKD midostauryny, doustnego inhibitora patologicznej kinazy tyrozynowej, prowadziło do redukcji obwodowych komórek blastycznych u 7/20 pacjentów z nawrotową postacią AML. Wysoką częstość remisji u pacjentów poniżej 65. rż. z oporną postacią AML uzyskano po dołączeniu wielokinazowego inhibitora sorafenibu do idarubicyny i wysokich dawek Ara-C. Inhibitor drugiej generacji FLT3 (AC220) wykazywał większy potencjał i selektywność kinazową, niż inhibitory pierwszej generacji [85].

Istotną rolę w patogenezie AML odgrywają oddziaływania komórek białaczkowych z podścieliskiem szpiku kostnego. Plerixafor zakłóca wiązanie komórki białaczkowej wykazującej ekspresję receptora chemokinowego CXCR4 z podścieliskowym ligandem SDF-1, zapobiegając rozrostowi komórek białaczkowych i blokując oporność lekową zależną od tych interakcji. Inhibitor NF-κB, bortezomib, w połączeniu z idarubicyną i Ara-C jest w trakcie badań II fazy u pacjentów powyżej 60. rż. z nowo zdiagnozowaną i z nawrotami AML. Wykazano dobrą tolerancję leczenia bortezomibem w maksymalnej dawce 1,5 mg/m², podawanej w dniach 1, 4, 8, 11 terapii indukującej. Inhibitor białek apoptozy – XIAP, odpowiada za chemiooporność w liniach komórkowych AML. Zablockowanie tego białka przy pomocy AEG35156 – antysensownego oligonukleotydu XIAP, redukuje mRNA dla tego białka. W fazie I/II badań osiągnięto CR u 47% pacjentów z nawrotową/oporną AML leczonych najwyższą zaplanowaną dawką. Amonafid jest inhibitorem topoizomerazy II, który nie podlega usuwaniu z komórki przez białko wielolekowej oporności (P-gp). W połączeniu z Ara-C wywołuje CR u znaczącej liczby pacjentów z wtórną i nawrotową AML, jak również przełomem blastycznym w przewlekłej białaczce szpikowej. Amonafid wykazuje doskonały profil toksyczności i nie posiada potencjału kardiotoxycznego antracyklin lub antracenedionów. Klasa nowych czynników – partenolidów jest w trakcie przedklinicznych badań. Leki te zwiększają stres oksydacyjny, blokują NF-κB, i aktywują p53, w efekcie czego indukują selektywnie apoptozę białaczkowych komórek macierzystych. Dimetylopartenolid jest doustnie biodostępny i wykazuje aktywność w modelach zwierzęcych [85].

1.3.8.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

Najaktualniejsze polskie wytyczne postępowania w AML zostały opracowane przez PUO i opublikowane w 2013 roku [164]. Obowiązują odrębne zasady leczenia u chorych <60. roku życia i >60. roku życia.

Chorzy poniżej 60. roku życia

Podstawą chemioterapii indukującej jest antybiotyk antracyklinowy podawany przez 3 kolejne dni w skojarzeniu z Ara-C stosowaną przez 7 dni (schemat 3+7). Do najczęściej stosowanych schematów należą:

- DA – daunorubicyna 60–90 mg/m² dni 1–3 + Ara-C 100–200 mg/m² c.i. dni 1–7,

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- DAC – daunorubicyna 60 mg/m² dni 1–3 + Ara-C 200 mg/m² w 20-godz. wlewie i.v. dni 1–7 + kladrybina 5 mg/m² w 2-godz. infuzji przed Ara-C dni 1–5,
- IA – idarubicyna 10–12 mg/m² dni 1–3 + Ara-C 100–200 mg/m² c.i. dni 1–7 [164].

Podstawą chemioterapii konsolidującej jest zastosowanie HiDAC. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 4 cykli cytarabiny w dawce 3 g/m² co 12 godzin w 1, 3 i 5 dniu. U chorych, którzy otrzymali intensywne leczenie konsolidujące, znaczenie terapii podtrzymującej jest kontrowersyjne. W zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego rekomendowane są różne schematy terapeutyczne (Tabela 26) [164].

Tabela 26. Leczenie poremisyjne u chorych na AML poniżej 60. roku życia w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego [164].

Ryzyko niskie	Ryzyko pośrednie I	Ryzyko pośrednie II	Ryzyko wysokie
HiDAC – 3-4 cykle	allo-HSCT	allo-HSCT	badania kliniczne
HiDAC – 1-2 cykle + auto-HSCT	HiDAC – 3-4 cykle	HiDAC – 3-4 cykle	allo-HSCT ²
badania kliniczne	HiDAC – 1-2 cykle + auto-HSCT	HiDAC – 1-2 cykle + auto-HSCT	HiDAC – 1-2 cykle + auto-HSCT
allo-HSCT ¹	badania kliniczne	badania kliniczne	

¹ Należy rozważyć wskazania do allo-HSCT w pierwszej całkowitej remisji jedynie w przypadku stwierdzenia innych niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak: obecność mutacji FLT3 (FLT3-ITD), brak remisji po 2 cyklach indukujących, zajęcie ośrodkowego układu nerwowego lub innych narządów pozaszpikowych, zespół mielodysplastyczny poprzedzający ostrą białaczkę lub białaczka wtórna.

² Zalecana jest wczesna transplantacja (po indukcji, jeśli jest dawca); w przypadku oczekiwania na znalezienie zgodnego dawcy — HiDAC

w celu utrzymania remisji.

HiDAC — duże dawki Ara-C (3 g/m² co 12 godz. dni 1, 3, 5); auto-HSCT — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

Chorzy powyżej 60. roku życia

U starszych chorych stwierdza się gorszy stan ogólny, współistniejące choroby i gorzej rokujące anomalie cytogenetyczne oraz fenotyp komórek białaczkowych wskazujący na oporność wielolekową (MDR, *multidrug resistance*). Ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości leczeni w ramach badań klinicznych. Wybór leczenia pierwszej linii zależy od wieku, stanu ogólnego i ryzyka cytogenetyczno-molekularnego (Tabela 27) [164].

Leczenie indukujące u starszych pacjentów opiera się na Ara-C w dawce 100–200 mg/m² przez 7 dni w skojarzeniu z daunorubicyną 45–60 mg/m² lub idarubicyną 10 mg/m² albo mitoksantronem 12 mg/m² podawanymi przez 3 kolejne dni [164].

Tabela 27. Leczenie pierwszej linii chorych na AML powyżej 60. roku życia w zależności od ryzyka i stanu ogólnego [164].

Wiek 60–75 lat			Wiek > 75 lat		
PS 0–2			PS > 2	PS 0–2	
Ryzyko niskie ¹	Ryzyko pośrednie I Ryzyko	Ryzyko wysokie ³		PS > 2	PS > 2

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Wiek 60–75 lat			Wiek > 75 lat		
pośrednie II					
leczenie indukujące	badania kliniczne	badania kliniczne	badania kliniczne	badania kliniczne	BSC
LD-Ara-C	leczenie indukujące	niskodawkowana chemioterapia ²	niskodawkowana chemioterapia	niskodawkowana chemioterapia ²	niskodawkowana chemioterapia ²
badania kliniczne	niskodawkowana chemioterapia ²	leczenie indukujące	BSC	BSC	

¹ Z wyjątkiem AML poprzedzonej MDS i AML zależnej od terapii. ²Odpowiedź najczęściej obserwuje się dopiero po 3–4 cyklach leczenia. ³Chorzy z AML poprzedzoną MDS i AML zależną od terapii są kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka BSC – najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia); LD-Ara-C – małe dawki Ara-C (20 mg/m² co 12 godz. s.c.); PS – stan ogólny chorego.

U chorych, którzy po standardowej chemioterapii indukującej uzyskali całkowitą remisję należy zastosować leczenie konsolidujące za pomocą 1-2 cykli średnich dawek Ara-C oraz rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem [164].

Postępowanie w oporności na leczenie indukujące i po nawrotach choroby

U chorych w częściowej remisji po 1 cyklu indukującym zaleca się powtórzenie tego samego cyklu leczenia.

U chorych bez odpowiedzi (opornych) na 1-2 cykle indukcji celowe jest podanie chemioterapii drugiej linii, tzw. chemioterapii ratunkowej, zawierającej wysokie (2-3 g/m²) lub średnie (1-1,5 g/m²) dawki Ara-C. Dotychczas nie opracowano zasad standardowego postępowania u chorych pierwotnie opornych i z nawrotami choroby. Propozycję postępowania w nawrocie choroby przedstawiono poniżej (Tabela 28) [164].

Tabela 28. Leczenie nawrotów ostrej białaczki szpikowej [164].

Chorzy poniżej 60. roku życia		Chorzy powyżej 60. roku życia	
nawrót < 12 miesięcy	nawrót > 12 miesięcy	nawrót < 12 miesięcy	nawrót > 12 miesięcy
badania kliniczne	badania kliniczne	badania kliniczne	badania kliniczne
chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT	chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT	BSC	chemioterapia indukująca I linii ¹ + allo-HSCT ²
	chemioterapia indukująca I linii ¹ + allo-HSCT	chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT ²	chemioterapia ratunkowa + allo-HSCT ²
			BSC

¹Można powtórzyć cykl indukujący, za pomocą którego uzyskano pierwszą całkowitą remisję. ²Wskazania do allo-HSCT należy rozważyć u chorych w drugiej całkowitej remisji.

allo-HSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem; przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, koncentratu krwinek płytkowych, świeżo mrożonego osocza, antybiotykoterapia)

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

1.3.8.2. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukiwania zasobów internetowych, zidentyfikowano 4 dokumenty dotyczące zaleceń w postępowaniu terapeutycznym u chorych na ostrą białaczkę szpikową, opublikowanych w latach 2006-2015 przez następujące organizacje:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* – 2015,
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* – 2013,
- *European LeukemiaNet (ELN)* – 2010,
- *British Society of Haematology (BSH)* – 2006.

Przegląd wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych przez organizacje międzynarodowe przedstawia poniższa tabela (Tabela 29).

Tabela 29. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z AML.

Organizacja	Zalecenia postępowania klinicznego
	<p>pacjenci <60 lat</p> <p><u>indukcja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne (preferowane) • Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni+ idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 90 mg/m² przez 3 dni • Ara-C 200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni+ daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni+ kladrybina 5 mg/m² przez 5 dni • HIDAC 2 g/m² co 12 godzin przez 6 dni lub 3 g/m² co 12 godzin przez 4 dni+ idarubicyna na 12 mg/m² lub daunorubicyna 60 mg/m² przez 3 dni <p><u>terapia postindukcyjna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • po standardowych dawkach Ara-C w indukcyj – jeśli wystąpi choroba resztkowa HIDAC lub Ara-C w dawkach standardowych+idarubicyna/daunorubicyna lub terapia jak przy niepowodzeniu indukcyj; jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych Ara-C w standardowych dawkach+ idarubicyna/daunorubicyna; jeśli wystąpiła hipoplazja brak leczenia postindukcyjnego • po wysokich dawkach Ara-C w indukcyj – jeśli wystąpi choroba resztkowa badania kliniczne lub allo-HSCT lub leczenie jak choroby opornej\ nawrotu lub BSC; jeśli wystąpi znacząca cytoredukcja z niskim odsetkiem resztkowych komórek blastycznych lub hipoplazja brak leczenia postindukcyjnego <p><u>leczenie polemsyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • gdy udało się uzyskać CR – konsolidacja w zależności od grupy ryzyka: ryzyko niskie – badania kliniczne lub HSCT lub 3-4 cykle HIDAC 3 g/m² w 3 godzinnym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; ryzyko pośrednie – badania kliniczne lub allo-HSCT lub 3-4 cykle HIDAC 2-3 g/m² w 3 godzinnym wlewie co 12 godzin w dniach 1, 3, 5; ryzyko wysokie – badania kliniczne lub auto-HSCT • gdy nie udało się uzyskać CR – badania kliniczne lub allo-HSCT lub leczenie jak choroby opornej\ nawrotu lub BSC <p>pacjenci ≥60 lat</p> <p><u>indukcja</u></p> <p>PS 0-2 bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne • Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni+ idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 45-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoxsantron 12 mg/m² przez 3 dni • mało agresywna terapia – cytarabina podskórnie lub azacytydyna lub decytabina <p>PS 0-2 z niekorzystnymi zmianami cytogenetycznymi</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne • mało agresywna terapia azacytydyną lub decytabiną • Ara-C 100-200 mg/m² we wlewie ciągłym przez 7 dni+ idarubicyna 12 mg/m² lub daunorubicyna 45-90 mg/m² przez 3 dni lub mitoxsantron 12

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego

mg/m² przez 3 dni

PS > 2 lub 0-3 z poważnymi chorobami współtowarzyszącymi lub w wieku ≥ 75 lat

- badania kliniczne
- mała agresywna terapia azacytydyną lub decytabiną, ewentualnie podskórnie Ara-C
- BSC

terapia postindukcyjna

- po terapii indukcyjnej standardowymi dawkami Ara-C gdy choroba oporna – badania kliniczne lub kolejna terapia indukcyjna oparta na standardowych dawkach Ara-C+daunorubicyna/idarubicyna/mitoxantron lub schematy oparte na cytarabynie 1-2g/m² lub jeśli pacjent spełnia kryteria – HSCT lub brak terapii lub BSC, gdy hipoplazja-wdrożenie leczenia poremisyjnego

terapia poremisyjna

- po terapii indukcyjnej o małej intensywności (Ara-C podskórnie, azacytydyna, decytabina)
- gdy udało się uzyskać CR – badania kliniczne lub HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem lub standardowe dawki Ara-C (100-200 mg/m²) przez 5-7 dni, 1-2 cykle z lub bez antracyklin (idarubicyna/daunorubicyna) lub obserwacja lub kontynuacja leczenia niskimi dawkami azacytydyny i decytabiny lub Ara-C 1-1,5 g/m²/dzień, 4-6 dawek w 1-2 cyklach u pacjentów w dobrym stanie sprawności, bez dysfunkcji nerek, bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych
- gdy nie udało się uzyskać CR – badania kliniczne lub HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem lub BSC

leczenie choroby opornej/nawrotu

- postępowanie zależne od wieku pacjenta (<60 lat/ ≥ 60 lat) oraz czasu po jakim nastąpił nawrót, postępowaniem preferowanym jest zawsze leczenie w ramach badań klinicznych
- u pacjentów w wieku <60 lat : nawroty wczesne (<12 miesięcy) – badania kliniczne albo chemioterapia i HSCT; nawroty późne – badania kliniczne lub chemioterapia z HSCT lub powtórzenie terapii indukcyjnej która doprowadziła do pierwszego CR
- u pacjentów w wieku ≥ 60 lat: nawroty wczesne – badania kliniczne lub BSC lub i HSCT; nawroty późne – badania kliniczne lub chemioterapia z HSCT lub powtórzenie terapii indukcyjnej która doprowadziła do pierwszego CR lub BSC

schematy terapii agresywnych:

- kladrybina+Ara-C+G-CSF±mitoxantron lub idarubicyna
- HiDAC (gdy wcześniej nie przyjmowane)±antracyklina
- fludarabina+Ara-C+G-CSF±idarubicyna
- etopozyd+Ara-C±mitoxantron
- kłofarabina±Ara-C+G-CSF±idarubicyna
- schematy terapii mniej agresywnych
- niskie dawki Ara-C
- związki hipometylujące (azacytydyna/decytabina)
- związki hipometylujące (azacytydyna/decytabina)+sorafenib dla AML z mutacją FLT3-ITD

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego

- jeśli to możliwe leczenie powinno być prowadzone w ramach badań klinicznych, a potencjalni kandydaci do allo-HSCT powinni być zidentyfikowani już podczas leczenia indukcyjnego (I, A)
- leczenie gdy to tylko możliwe powinno być podejmowane z zamiarem wyleczenia
- leczenie indukcyjne wg schematu 3+7 (antracyklina+Ara-C) (I, A)²
- dodatkowo w indukcji mogą być stosowane hematopoetyczne czynniki wzrostu, aczkolwiek dane dotyczące ich skuteczności nie są przekonujące (III, C)
- terapia konsolidacyjna jest rekomendowana dla pacjentów którzy osiągnęli CR (I, A)
- brak konsensusu co do uniwersalnego schematu leczenia poremisyjnego
- w pacjentów z grupy niskiego ryzyka, po pierwszej CR nie zaleca się allo-HSCT jako konsolidacji, ale w przypadku nawrotu i drugiej CR allo-HSCT jako terapia ratunkowa może zostać rozważona
- pacjenci z niskim ryzykiem nawrotu oraz nie kwalifikujący się do allo-HSCT powinni otrzymać co najmniej jeden intensywny cykl terapii konsolidacyjnej zawierającej w swoim składzie średnie/wysokie dawki Ara-C (I, A)
- pacjenci z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka, dla których zidentyfikowano odpowiedniego dawcę, mogą być kandydatami do allo-HSCT
- rola wysokodawkowej chemioterapii skojarzonej z auto-HSCT jest kontrowersyjna, niektóre dane sugerują, że może dobrą opcją terapeutyczną dla pacjentów
- z grupy pośredniego ryzyka, mogą wydłużać czas trwania remisji, ale dane dotyczące zwiększonego przeżycia całkowitego są niepewne (I, C)
- pacjenci starsi a także obciążeni chorobami współtowarzyszącymi nie kwalifikują się do intensywnego leczenia – powinni otrzymać BSC lub systemowe leczenie paliatywne (niskie dawki Ara-C lub decytabina/azacytydyna)(II, B)
- u pacjentów z pierwszą wznową po remisji można zastosować intensywną reindukcję, a im dłuższy czas trwania remisji tym rokowanie jest korzystniejsze
- pacjenci nie odpowiadający na jedno lub dwa leczenia indukcyjne są uważani za opornych na leczenie, mogą być w niektórych przypadkach kierowani do allo-HSCT (II, B), alternatywą dla pozostałych pacjentów jest BSC lub systemowe leczenie paliatywne

pacjenci 18-60 lat

- standardowe leczenie indukcyjne wg schematu 3+7 (antracyklina+Ara-C)
- antracykliny: daunorubicyna przynajmniej 60 mg/m² lub idarubicyna 10-12 mg/m² lub mitoksantron 10-12 mg/m²
- Ara-C w dawce 100-200 mg/m²

ELN [46]

- żadne oprócz powyższych schematów leczenia indukcyjnego nie wykazują lepszej skuteczności
- leczenie poremisyjne: intensywna chemioterapia, leczenie podtrzymujące, wysokodawkowana terapia z auto/allo-HSCT
- u pacjentów w niskim ryzykiem nawrotu terapia poremisyjna obejmuje cykle HiDAC (3 g/m² co 12h w dniach 1, 3, 5 (u młodych dorosłych)), niewskazane allo-HSCT
- u pacjentów z pośrednim ryzykiem nawrotu (grupa I i II) 3-4 cykle HiDAC (3 g/m² co 12 h w dniu 1, 3 i 5, można rozważyć przy niekorzystnym rokowaniu także allo-HSCT

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego

- u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka nawrotu leczenia z wyboru jest allo-HSCT
- choroba oporna – leczenie ratunkowe – HiDAC ± antracyklina (jeśli nie była wcześniej stosowana) + allo-HSCT, u pacjentów z przeciwwskazaniami do allo-HSCT leczenie w ramach badań klinicznych
- przy nawrocie AML powinno dążyć się do uzyskania kolejnej CR i auto/allo-HSCT
- indukcja II linii powinna opierać się na średnich lub wysokich dawkach Ara-C (1 g/m² lub 2-3g/m²)
- inne możliwe schematy leczenia po nawrocie to: Ara-C 3 g/m² co 12 godzin w dniach 1, 3, 5, 7 + daunorubicyna 50 mg/m² albo idarubicyna 10 mg/m²
- w dniach 2, 4, 6; monoterapia cytarabiną przez 6 dni (2-3 g/m² co 12 h); mitoksantron 10 mg/m² i etopozyd 100 mg/m² przez 5 dni
- u pacjentów z krótkotrwałą pierwszą remisją można rozważyć nowe metody leczenia

pacjenci > 60 lat

- indukcja leczenia u pacjentów o sprawności (PS) 0-2 bez chorób współwzrastających w schemacie 3+7: daunorubicyna 45-60 mg/m² lub inna antracyklina
- w równoważnej dawce przez 3 dni + Ara-C 100-200 mg/m², dawki mogą być zredukowane
- w leczeniu poremisyjnym, u pacjentów z grup niskiego i pośredniego ryzyka, w dobrym stopniu sprawności i bez chorób współwzrastających konsolidacja umiarkowanymi dawkami chemioterapii
- u pacjentów powyżej 75 roku życia (i prawdopodobnie powyżej 65 roku życia), o niskim stopniu sprawności (PS 2-3) z chorobami współistniejącymi i z dysfunkcjami organów indukcja niskimi dawkami Ara-C (20 mg dwa razy dziennie przez 10 dni)/hydroksymocznik/BSC
- u pacjentów powyżej 75 roku życia o dobrym stopniu sprawności, bez istotnych chorób towarzyszących w zależności od grupy ryzyka i rodzaju AML można rozważyć stosowanie chemioterapii w umiarkowanych dawkach
- w nawrotach można rozważyć gemtuzumab ozogamicyny

Organizacja

Zalecenia postępowania klinicznego

- terapię AML powinien zajmować się multidyscyplinarny zespół, doświadczony w leczeniu AML (C, IV)

leczenie pacjentów 18-60 lat

indukcja

- standardowe leczenie indukcyjne wg schematu 3+7-10 dn i (antracyklina/lek antracyklinopodobny+Ara-C) (1b)
- najczęstszy schemat to daunorubicyna 45-60 mg/m² + Ara-C w dawce 100-200 mg/m²
- stosowanie Ara-C przez 10 dni nie cechuje się lepszą skutecznością; leczenie takie może być bardziej toksyczne niż schemat 7-dniowy
- pacjenci którzy nie uzyskali przynajmniej częściowej remisji mogą być leczeni eksperymentalnie
- pacjenci którzy nie mogą otrzymywać intensywnej chemioterapii i nie są włączeni do badań klinicznych mogą być leczeni niskimi dawkami Ara-C
- pacjenci którzy nie tolerują chemioterapii – BSC (A, 1b)

leczenie poremisyjne

- terapia konsolidująca/allo-HSCT/powtórzenie chemioterapii indukcyjnej
- brak konsensusu co do poremisyjnych schematów terapeutycznych
- brak dowodów aby pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem odnieśli korzyści z terapii opartej na wysokich dawkach Ara-C
- pacjenci w miarę możliwości powinni być leczeni w ramach badań klinicznych
- brak dowodów na skuteczność leczenia podtrzymującego u pacjentów poddanych intensywnemu leczeniu konsolidującemu

nawroty i oporność na leczenie

- możliwości leczenia nawrotów AML są ograniczone
- u starszych pacjentów, z niekorzystnym rokowaniem cytogenetycznym i z nawrotem w ciągu <6 miesięcy odpowiedź na terapię ratunkową jest słaba
- u młodszych pacjentów, który udało się osiągnąć CR drugim leczeniem z wyboru jest allo-HSCT (B, III)
- możliwe opcje w przypadku nawrotów: Ara-C w niskich (100-200 mg/m²), umiarkowanych (1g/m²) i wysokich dawkach (2-3 g/m²) w skojarzeniu z innymi lekami lub schemat FLAG (fludarabina+Ara-C+G-CSF)

leczenie starszych pacjentów (>60 lat)

- podział pacjentów na zdolnych do tolerowania standardowej chemioterapii (w schemacie 3+7), mogących przyjmować tylko leczenie paliatywne lub kierowanych do badań klinicznych
- u pacjentów w z grupy wysokiego ryzyka, w pierwszej remisji, można rozważyć allo-HSCT ze zredukowanym kondycjonowaniem
- schemat 3+7 (jak u <60 lat) leczenia indukcyjnego u pacjentów <70 lat, o dobrym stopniu sprawności (PS 0-2), bez niekorzystnych zmian cytogenetycznych, chorób współwystępujących, dysfunkcji organów i ekspresji genów oporności wielolekowej (A, Ib)
- mitoxantron w skojarzeniu z cytarabiną w leczeniu indukującym dawał wyższy odsetek CR niż daunorubicyna+cytarabina
- w miarę możliwości rekomendowany udział w badaniach klinicznych
- brak dowodów na skuteczność rutynowego włączania do terapii indukcyjnej G-CSF lub GM-CSF (A, Ib)
- brak optymalnego schematu terapii poremisyjnej (leczenie konsolidacyjne i podtrzymujące) (A, Ib)
- obiecującym lekiem w terapii nawrotów jest gemtuzumab ozogamicyny (B, IIb)
- paliatywna chemioterapia może obejmować niskie dawki Ara-C (A, Ib)

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

¹ Wszystkie zalecenia NCCN należą do kategorii rekomendacji 2A, chyba, że zaznaczono inaczej. ² W nawiasach podano się zaleceń.
BSC – najlepsze możliwe leczenie objawowe, HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, auto-HSCT – autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, HIDAC – wysokie dawki cytoarabiny, CR – całkowita remisja, PS – stan sprawności, G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów

1.4. Stwardnienie rozsiane

1.4.1. Definicje

Stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS) jest przewlekłą, zapalną, autoimmunologiczną, demielinizacyjną chorobą OUN [148], [95]. Według powszechnie stosowanego podziału choroba może przybierać cztery główne postacie kliniczne:

- postać nawracająco-ustępująca (ang. *relapsing remitting*; RRMS) – następujące po sobie rzuty i remisje, najczęściej występująca postać choroby (ok. 85% chorych),
- postać wtórnie postępująca (ang. *secondary progressive*; SPMS) – przebieg początkowo z rzutami i remisjami, a następnie stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego bez wyraźnie zaznaczonych rzutów,
- postać pierwotnie postępująca (ang. *primary progressive*; PPMS) – przebieg od początku bez rzutów (ok. 10% chorych),
- postać postępująco-nawracająca (ang. *progressive relapsing*; PRMS) – przebieg od początku stopniowo postępujący z wyraźnymi rzutami choroby, między którymi następuje stopniowe pogarszanie się stanu klinicznego [148].

Istotny jest fakt, iż 80% ogółu pacjentów cierpi na postać rzutową MS [173].

Istnieje również bardziej aktualny podział MS z 2013 roku [96], według którego wyróżniamy:

1. izolowany zespół kliniczny (ang. *clinically isolated syndrome*; CIS), który jest ostrym lub podostрым epizodem zaburzeń ze strony układu nerwowego, wskutek powstania pojedynczej zmiany w obrębie istoty białej, powodującej pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego, zespół pnia mózgu lub częściowy zespół rdzenia kręgowego; dzieli się na formę aktywną i nieaktywną, o czym decyduje obecność rzutów i/lub aktywność w obrazie MRI [96][19].

2. postać nawracająco-zwalniająca MS – swój początek bierze z formy aktywnej CIS; podobnie jak CIS dzieli się na formę aktywną i nieaktywną, a podział ten jest uzależniony od obecności rzutów i/lub aktywności w MRI [96]

3. choroba progresywna – wyróżniamy:

- postać aktywną z progresją choroby,
- postać aktywną bez progresji,
- postać nieaktywną z progresją,
- postać nieaktywną, bez progresji (stabilna forma choroby); przy czym aktywność choroby jest determinowana przez rzuty choroby oraz/lub aktywność w obrazie MRI, a progresja choroby jest mierzona podczas oceny klinicznej przeprowadzanej co najmniej raz w roku [96].

Z postacią nawracająco-ustępującą choroby (RRMS) mamy do czynienia, kiedy u pacjenta występują rzuty choroby (czyli nowe deficyty neurologiczne utrzymujące się co najmniej 24 godziny), pod koniec

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

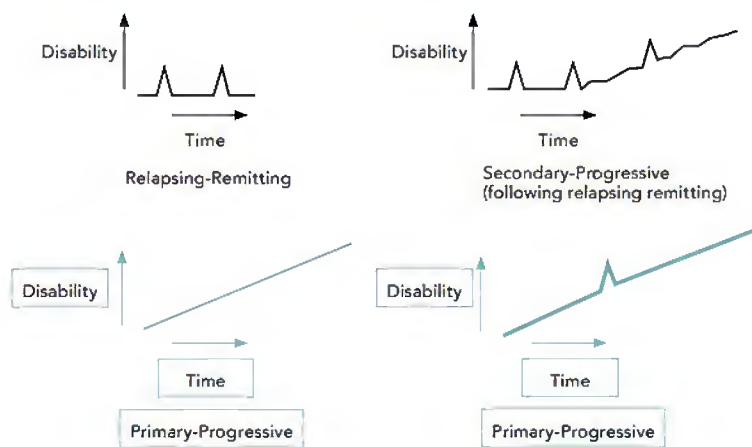
których dochodzi do cofania się objawów całkowicie lub częściowo. Na wczesnym etapie tej postaci choroby pomiędzy rzutami nie dochodzi do progresji deficytu neurologicznego, a objawy ogniskowe mogą zostać całkowicie wycofane po przebytych rzucie choroby lub mogą występować objawy będące pozostałością rzutu [161].

Natomiast kiedy u pacjenta nie stwierdza się już nowych rzutów choroby, a zauważalne jest stopniowe pogarszanie się jego stanu neurologicznego oraz przewlekły postęp deficytu neurologicznego – wówczas mamy do czynienia z wtórnie postępującym MS [161]. O MS wtórnie postępującym mówi się także wówczas, gdy u osób z nawracająco-ustępującym MS występuje trwałe pogorszenie przez co najmniej sześć miesięcy, bez względu na to, czy w tym czasie pojawiają się rzuty choroby czy też nie [56]. Statystycznie, u ok. 50% osób z rozpoznaniem nawracająco-ustępującym MS po średnio 10 latach rozwinię się postać SP choroby, z kolei u pacjentów chorych na RRMS nie poddanych żadnej terapii odsetek ten wynosi 85-90% [67]. U nikogo jednak MS nie rozpoczyna się jako wtórna postępująca postać choroby [161, 151, 118].

Jeżeli w przebiegu stwardnienia rozsianego występują rzuty, a pomiędzy nimi dochodzi do stopniowej progresji deficytu neurologicznego, wówczas mówimy o postępująco-nawracającej postaci MS (PRMS). Stanowi ona około 10% wszystkich przypadków MS i może występować od początku zachorowania [96].

Jeżeli progresja choroby ma miejsce od samego jej początku, wówczas mamy do czynienia z postacią pierwotnie postępującą MS [96]. Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego (PPMS) charakteryzuje się brakiem rzutów choroby oraz stałym narastaniem deficytu neurologicznego od początku choroby. Postać ta występuje u około 15-20% chorych i jest związana z późniejszym wiekiem zachorowania. PPMS jest odrębną postacią stwardnienia rozsianego, dla której istnieją odrębne kryteria diagnostyczne, obserwowany jest inny obraz zmian w badaniu rezonansu magnetycznego a progresja choroby jest szybsza niż w przypadku RRMS. Rokowania w tym przypadku są znacznie gorsze, leczenie PPMS jest trudniejsze i mniej efektywne niż w przypadku RRMS [161].

Rysunek 9. Klasyfikacja postaci MS [64].



1.4.2. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Zapadalność i rozpowszechnienie

Stwardnienie rozsiane to przewlekła choroba dotykająca zwykle przedstawicieli rasy białej, rozwijająca się głównie u osób w przedziale wiekowym 20-40 lat [148, 141]. Częstość występowania MS wzrasta w krajach oddalonych od równika – największą liczbę chorych odnotowano w klimacie umiarkowanym [118].

Kobiety chorują na MS 2-3 razy częściej niż mężczyźni, a średni wiek wystąpienia choroby jest u kobiet o 5 lat niższy niż u mężczyzn [148, 134]. Prawie zawsze SPMS rozwija się po wcześniejszym występowaniu RRMS, natomiast tempo ewolucji choroby zależy m.in. od wieku w którym rozpoczęła się choroba i czasu trwania leczenia. Wiadomo, że średnio po 5-7 latach w postaci RRMS choroba przechodzi w postać SPMS [141]. Jeżeli chodzi o postać wtórnie postępującą, to ma ona swój początek (po przekształceniu z postaci RRMS) zwykle u osób ze średnią wieku: 40-44 lata [134]. Średni czas przeżycia od chwili zachorowania na MS wynosi 35-40 lat [16].

Ze względu na brak wiarygodnych badań epidemiologicznych obejmujących cały kraj, wskaźnik chorobowości w Polsce waha się w przedziale 45-92 osób na 100 000 mieszkańców. Polska zaliczana jest więc do krajów wysokiego współczynnika chorobowości [120]. Według danych z 2010 roku pochodzących z wielośrodkowego badania pilotażowego przeprowadzonego w Polsce [89], chorzy na postać wtórnie-postępującą MS stanowili 16,8%, z kolei postać nawracająco-ustępującą MS miało 70,5% chorych, postać pierwotnie postępującą – 8,4%, a u 2,5% chorych rozpoznano łagodną odmianę stwardnienia rozsianego (autorzy wskazują na prawdopodobne przeszacowanie populacji z RRMS i niedoszacowanie pozostałych). Autorzy publikacji ustalili także, że okres od pierwszych objawów MS do ustalenia rozpoznania wynosił średnio 2,6 roku. Średni stopień niepełnosprawności w skali EDSS wyniósł $3,3 \pm 2,2$; w 6,4% przypadków chorych odnotowano rodzinne występowanie stwardnienia rozsianego [89]. Według danych z 2011 roku w Polsce liczba chorych na MS wynosiła 38050 [118]. Średnia zapadalność na MS na świecie jest trudna do oszacowania ze względu na fakt, że wartość współczynnika zapadalności na chorobę zależy od szerokości geograficznej. Na podstawie obszernej metaanalizy z 2008 roku wykazano, że w latach 1966-2007 współczynnik zapadalności na MS na 100 000 mieszkańców można szacować na 3,6 (95% przedział ufności (95% CI) 3,0 – 4,2) wśród kobiet i 2,0 (95% CI 1,5 – 2,4) wśród mężczyzn [4]. Szacunkowo na świecie na stwardnienie rozsiane choruje około 2,5 mln osób z tego ok. 500 tys. w Europie [118]. Dane dotyczące populacji dzieci chorych na stwardnienie rozsiane zwykle opierają się na retrospektywnych badaniach bądź oszacowaniach przeprowadzonych dla populacji osób dorosłych. Według najnowszych danych zapadalność na MS waha się od 2 do 10 przypadków na 100 000 osób, dodatkowo stwierdzono, że u 2-10% pacjentów chorych na MS choroba rozwinęła się przed 18 rokiem życia [136]. MS nie jest chorobą dziedziczną, jednakże wykazano, że prawdopodobieństwo zachorowania na stwardnienie rozsiane członka rodziny chorego jest większe (0,8-3% w zależności od charakteru pokrewieństwa z chorym; w przypadku bliźniąt jednojajowych wynosi 25%), niż u osoby u która nie ma krewnych z MS (0,001%) [16]. Warto zaznaczyć jednak, że w przypadku stwardnienia rozsianego, dane epidemiologiczne są bardzo rozbieżne.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowaną liczebność populacji chorych na SPMS oraz RRMS w Polsce [102].

Tabela 30. Oszacowanie odsetka chorych na SPMS lub RRMS wśród chorych na MS według różnych źródeł [102].

Odsetek chorych w postaci SPMS	Odsetek chorych w postaci RRMS
16,80%	70,5%
32%	60%
40%-45%	45%
40,60%	30,3%
40,91%-44,90%	21,21%
27%	58%

Tabela 31. Oszacowanie populacji chorych na MS w Polsce w 2015-2017 r.[102].

Rok	Liczba chorych na stwardnienie rozsiane
2015	45 332
2016	45 273
2017	45 210

Tabela 32. Oszacowanie populacji chorych na SPMS lub RRMS w Polsce w latach 2015-2017 [102].

Rok	SPMS	RRMS	Łącznie
2015	16 773	19 448	36 222
2016	16 752	19 423	36 175
2017	16 728	19 396	36 124

Szczegółowe oszacowanie populacji docelowej w zakresie analizowanego wskazania zostało zamieszczone w dokumencie: „Mitoxantron-Ebewe® - analiza wpływu na system ochrony zdrowia”[102].

1.4.3. Etiologia i patogeneza

Stwardnienie rozsiane to postępujące, demielinizacyjne schorzenie ośrodkowego układu nerwowego. Jeżeli chodzi o patogenezę MS, aktualnie uważa się, że jednym z kluczowych składników procesu patologicznego jest układ immunologiczny, a zwłaszcza: autoreaktywne limfocyty T, komórki o charakterze regulatorowym oraz cytokiny i chemokiny prozapalne. Poza tym pod uwagę brane są także czynniki środowiskowe, m.in. wirusy i bakterie, jednak do tej pory nie zidentyfikowano patogenu, który byłby jednoznacznie związany z występowaniem choroby [146]. MS jest charakteryzowane przez dwie oddzielne fazy: fazę zapalną, w której ogniskowe zmiany zapalne są odpowiedzialne za kliniczne objawy choroby oraz fazę neurodegeneracyjną, która skutkuje postępującą niepełnosprawnością [62].

W stwardnieniu rozsianym autoreaktywne limfocyty T rozpoznają przez specyficzne receptory (TCR) autoantigen prezentowany przez główny układ zgodności tkankowej (MHC typ II). Aktywowane limfocyty T mogą przekroczyć barierę krew-mózg i przejść do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie aktywują komórki mikrogleju/makrofagi do wzmożonej aktywności fagocytarnej, produkcji cytokin prozapalnych (interferon gamma (IFN γ), interleukina-2 (IL-2), czynnik martwicy nowotworów (TNF α), interleukina-12 (IL-12)) oraz uwalniania mediatorów toksycznych – tlenku azotu (NO), powodując

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

demielinizację i ubytek aksonów. W procesie tym biorą również udział przeciwciała przekraczające barierę krew-mózg lub lokalnie produkowane przez limfocyty B. Autoprzeciwciała aktywują kaskadę dopełniacza, a to prowadzi do tworzenia kompleksów uszkodzających osłonkę mielinową. Odpowiedź zapalna jest regulowana również przez cytokiny przeciwzapalne oraz apoptozę indukowaną przez interleukinę-2 (IL-2) produkowaną przez immunoreaktywne limfocyty T. Przypuszcza się, że właściwa reakcja immunologiczna jest skierowana przeciw pewnemu składnikowi osłonki mielinowej (białko podstawowe mieliny (MBP), białku proteolipidu (MPLP), glikoproteinie skojarzonej z mieliną (MAG), glikoproteinie oligodendrocytów mielinowych (MOG)). Tak powstają zmiany patologiczne – ogniska demielinizacji w obrębie istoty białej ośrodkowego układu nerwowego, zwykle wokół naczyń małego lub średniego kalibru. Zmiany te występują szczególnie często w nerwach wzrokowych, w obszarze przykomorowym, pniu mózgu, mózdzku i istocie białej rdzenia kręgowego [99].

Wśród czynników środowiskowych najczęściej łączonych z patogenezą MS znajdują się: infekcje bakteryjne, wirusowe, grzybicze, niedobór witaminy D oraz lokalizacja geograficzna. Według niektórych naukowców w przypadku MS to zjawisko molekularnej mimikry może być wytłumaczeniem odpowiedzi autoimmunizacyjnej na infekcje bakteryjne i wirusowe - antygen gospodarza jest rozpoznawany jako obcy ze względu na identyczność z antygenem obcym (czynnikiem środowiskowym), co w konsekwencji prowadzi do rozwoju choroby. Niemniej trudno jest zidentyfikować peptydy drobnoustrojów, które aktywują autoreaktywne komórki T [172]. Wykazano, iż infekcje wirusowe (górných dróg oddechowych) czy bakteryjne zakażenie dróg układu moczowego mogą wywoływać nawroty MS, jednak mechanizm tych procesów nie został jeszcze poznany [95].

Zaobserwowano także związek pomiędzy toksynami grzybiczymi a MS – patogenne grzyby zlokalizowane w tkankach (innych niż nerwowa) uwalniają toksyny, które niszczą astrocyty i oligodendrocyty ośrodkowego układu nerwowego, co skutkuje stopniową degradacją mieliny, a co za tym idzie, rozwojem choroby [172].

Stwardnienie rozsiane nie jest uważane za chorobę dziedziczną, jednak dostępne są dane wskazujące na udział czynników genetycznych w predysponowaniu na zachorowanie na MS. W badaniach przeprowadzonych na rodzinach i bliźniakach wykazano 40-krotnie zwiększoną podatność na zachorowanie wśród krewnych pierwszego stopnia. Obecnie szczególne zainteresowanie badaczy jest skierowane na region chromosomu 6, w którym znajdują się geny głównego układu zgodności tkankowej (HLA) [95].

Warto zaznaczyć, że postać RRMS związana jest z postępowaniem procesów zapalnych w organizmie, z kolei postać SPMS charakteryzuje się postępowaniem procesów degeneracyjnych [41].

1.4.4. Obraz kliniczny

Charakterystyczny dla stwardnienia rozsianego jest autoimmunologiczny proces demielinizacyjny, który obejmuje różne rejony ośrodkowego układu nerwowego w różnych punktach czasowych [174]. U chorych na MS różnorodne objawy mogą występować w różnych połączeniach i z różnym nasileniem [148]. Początkowy objaw choroby u połowy chorych to osłabienie ogólne bądź drętwienia, czasami łącznie, w jednej kończynie lub ogólnie w kończynach [98].

Objawy MS można podzielić na dwie kategorie:

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- związane z demielinizacją i utratą aksonów, np. zaburzenia czucia w kończynach, zapalenie pozagałkowe nerwu wzrokowego, niedowład i spastyczność kończyn dolnych, nieborność chodu, zaburzenia funkcji zwieraczy, nerwobóle, upośledzenia funkcji poznawczych,
- związane prawdopodobnie z uwalnianiem cytokin, wolnych rodników oraz proteaz, np. ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, depresja.

Dodatkowo objawy można podzielić na rzuty choroby (objawy rozwijają się gwałtownie w ciągu kilku minut lub godzin i zazwyczaj znikają w ciągu paru godzin, dni albo tygodni) oraz objawy przewlekłe.

W poniższej tabeli zaprezentowano objawy początkowe MS według częstości występowania [98].

Tabela 33. Objawy początkowe MS według częstości występowania [98].

Objawy	Odsetek chorych (%)
Zaburzenia czucia w kończynach	31
Zaburzenia widzenia/ osłabienie ostrości wzroku	16
Stopniowo narastający niedowład	9
Podwójne widzenie	7
Zaburzenia chodu	5
Ostre wystąpienie zaburzeń ruchowych (niedowład)	4
Zaburzenia czucia w obrębie twarzy	3
Zaburzenia równowagi	3
Zawroty głowy	2
Objawy ze strony pęcherza moczowego	1
Ostre zapalenie poprzeczne rdzenia kręgowego	1
Nerwobóle	1
Inne	3
Wieloobjawowy początek choroby	11

Dodatkowo poniżej przedstawiono także krótką charakterystykę objawów MS:

Tabela 34. Charakterystyka objawów MS [148].

Objawy	Charakterystyka
Zaburzenia widzenia	Obecne u ponad połowy chorych, przyczyną może być ostre pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego (w rzadkich przypadkach dochodzi do nieodwracalnego uszkodzenia nerwu wzrokowego i ślepoty) lub zaburzenie czynności mięśni okoruchowych (wówczas objawia się zezem lub podwójnym widzeniem).
Uszkodzenia dróg piramidowych	Konsekwencje to m.in. niedowład kończyn, wzmożone napięcie mięśni typu spastycznego, wygórowane odruchy ścięgniste.

Objawy	Charakterystyka
Objawy mózdkowe	Należą do nich: zaburzenia chodu wskutek ataksji kończyn dolnych i tułowia, drżenie głowy i dyzartria, nieukładowe zawroty głowy i oczopląs.
Zaburzenia czucia	Występują szczególnie w obrębie kończyn, są pierwszym objawem MS u około 1/3 chorych, do tej grupy objawów zaliczane są parestezje oraz objawy Lhermitte'a.
Ból	Częsty objaw w przebiegu MS, może być spowodowany zaburzeniami przewodzenia w drogach czuciowych, spastycznością mięśni lub wtórnymi uszkodzeniami narządu ruchu. Czasami u chorych występuje neuralgia nerwu trójdzielnego i nietypowy ból twarzy.
Zaburzenia czynności poznawczych	W tym m.in. pogorszenie pamięci, spowolnienie procesów myślowych, zaburzenia językowe lub wzrokowo-przestrzenne.
Zaburzenia psychiczne	Występują np. epizody depresji, zaburzenia nastroju, nieadekwatne do sytuacji śmiech lub płacz.
Zmęczenie	Charakterystyczne dla większości chorych we wszystkich fazach choroby, zwykle występuje w godzinach popołudniowych, może być pierwszym objawem choroby.
Zaburzenia oddawania moczu i stolca	Trudności związane z zapoczątkowaniem mikcji, nietrzymanie moczu, zaparcia. W przypadku zaburzeń oddawania moczu w późniejszym okresie choroby często dochodzi do dyssynergii, czyli skurczu zwieracza w trakcie skurczu wypieracza.
Zaburzenia czynności seksualnych	Spowodowane najczęściej zmęczeniem, zaburzeniami czucia, obniżeniem libido, spastycznością mięśni [148].

1.4.5. Rozpoznanie

Kryteria *McDonald'a*

W przypadku stwardnienia rozsianego bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie choroby, dzięki któremu możliwe jest dokładniejsze określenie rokowania pacjenta oraz jego ewentualną kwalifikację do poddania terapii immunomodulującej, która jest najbardziej skuteczna na wczesnych etapach choroby. Rozpoznanie stwardnienia rozsianego jest skomplikowane ze względu na bardzo zróżnicowane objawy i dynamikę przebiegu choroby oraz na brak wystarczająco czułego i specyficznego pojedynczego testu klinicznego czy badania laboratoryjnego. Z wyżej wymienionych powodów konieczne stało się opracowanie ogólnego schematu diagnostycznego uwzględniającego dane z badania klinicznego pacjenta oraz wyniki odchyleń pochodzące z badań laboratoryjnych pacjenta [100, 104]. Obecne kryteria diagnostyczne (*McDonalda* w modyfikacji Polmana z 2010 roku), tak jak wszystkie poprzednie, oparte są na konieczności udowodnienia rozsiania zmian w czasie i przestrzeni. Pozwalają one jednoznacznie postawić rozpoznanie stwardnienia rozsianego, nie zawierają pojęć „pewne” MS i „prawdopodobne” MS, które występowały w poprzednich kryteriach [161]. Rozpatrują kilka możliwych sytuacji klinicznych. Poniższa tabela powstała w oparciu o rewizję kryteriów *McDonalda* z 2010 roku [117].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 35. Diagnostyka stwardnienia rozsianego według kryteriów *McDonald'a* [117].

Objawy kliniczne	Niezbędne do diagnozowania informacje dodatkowe
<p>≥ 2 rzuty choroby; obiektywny klinicznie dowód wskazujący na obecność ≥ 2 ognisk lub obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska z rozsądnym udokumentowaniem wcześniejszych rzutów</p>	brak
<p>≥ 2 rzuty choroby; obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska</p>	<p>Rozpowszechnienie w przestrzeni: ≥ 1 ognisk T2 w przynajmniej 2 z 4 typowych w MS regionów OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy; rdzeń kręgowy) lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut objawiający się w innym miejscu OUN</p>
<p>1 rzut choroby; obiektywny klinicznie dowód ≥ 2 ognisk</p>	<p>Rozpowszechnienie w czasie: Jednoczesna obecność ognisk bezobjawowych po wzmocnieniu gadolinem lub bez niego, w dowolnym czasie; lub nowe ognisko T2 i/lub ognisko wzmocnione gadolinem w kontrolnym MRI, niezależnie od czasu w odniesieniu do skanu wyjściowego; lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut</p>
<p>1 rzut choroby; obiektywny klinicznie dowód 1 ogniska (CIS)</p>	<p>Rozpowszechnienie w przestrzeni i czasie: W przestrzeni ≥ 1 ognisk T2 w przynajmniej 2 z 4 typowych w MS regionów OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy; rdzeń kręgowy); lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut objawiający się w innym miejscu OUN W czasie Jednoczesna obecność ognisk bezobjawowych po wzmocnieniu gadolinem lub bez niego, w dowolnym czasie; lub nowe ognisko T2 i/lub ognisko wzmocnione gadolinem w kontrolnym MRI, niezależnie od czasu w odniesieniu do skanu wyjściowego; lub oczekiwanie na kolejny klinicznie potwierdzony rzut</p>
<p>Postępujące objawy neurologiczne wskazujące na MS (PPMS)</p>	<p>1 rok progresji choroby (ocena prospektywna lub retrospektywna) plus 2 z 3 poniższych kryteriów: 1. Dowód na rozpowszechnienie ognisk choroby w przestrzeni w mózgu w oparciu o ≥ 1 ognisk T2 w typowych dla MS regionach OUN (okołokomorowy; okołokorowy; podnamiotowy). 2. Dowód na rozpowszechnienie ognisk choroby w przestrzeni w rdzeniu kręgowym w oparciu o ≥ 2 ognisk T2 w rdzeniu. 3. Pozytywny CSF (izoelektryczny dowód w odniesieniu do oligoklonalnych prążków i/lub podniesionego indeksu IgG).</p>

Badania dodatkowe

Badania dodatkowe, tzn.:

- rezonans magnetyczny,
- badania płynu mózgowo-rdzeniowego,
- badania wzrokowych potencjałów wywołanych mają przede wszystkim na celu wspomaganie diagnostyki MS. Istnieją także przypadki, kiedy prezentacja kliniczna choroby nie jest wystarczająca i wówczas badania dodatkowe mogą stanowić kryterium konieczne do rozpoznania choroby [174].

Badanie rezonansu magnetycznego

Badanie MR odgrywa znaczącą rolę w rozpoznaniu stwardnienia rozsianego i umożliwia monitorowanie postępu choroby w nieinwazyjny sposób [174, 143, 8]. Pozwala ono uzyskać informację na temat rozsiania zmian typowych dla MS w czasie i przestrzeni, będąc obecnie najbardziej użytecznym z badań wspomagających rozpoznanie MS, przydatnym także w diagnostyce różnicowej [174]. Badanie rezonansu magnetycznego umożliwia zobrazowanie zmian demielinizacyjnych u ponad 90% chorych z klinicznymi objawami choroby. Można dzięki niemu ocenić zarówno lokalizację zmian jak i ich charakter. Zmiany demielinizacyjne obrazują się jako ogniska o podwyższonej intensywności sygnału (hiperintensywne) na obrazach PD/T2-zależnych, które mogą występować w każdym obszarze mózgu, najczęściej jednak występują przykomorowo, w obrębie ciała modzelowatego, i podkorowo. Widoczne podczas badania MRI zmiany mają złożony obraz patologiczny – w ich obrębie mogą być obecne zarówno cechy demielinizacji jak i zapalenia lub uszkodzenia i utraty aksonów. Aby otrzymać dodatkową informację na temat charakteru zaobserwowanych zmian, należy wykonać badanie MRI z podaniem kontrastu [143, 8].

Ze względu na złożoność obrazu MRI u chorych na MS, w latach 1997 i 2000 opracowano rezonansowe kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego na podstawie badania MRI, które zalecane są przez międzynarodowy panel ekspertów jako obowiązujące w diagnostyce MS. Na ich podstawie obraz MRI wskazuje na proces demielinizacyjny, jeżeli spełnione są trzy z poniższych kryteriów:

- obecna jest jedna zmiana ulegająca wzmocnieniu kontrastowemu lub obecnych jest 9 zmian hiperintensywnych na obrazach T2-zależnych, jeżeli nie ma zmian wzmacniających się,
- przynajmniej jedna zmiana zlokalizowana jest podkorowo,
- przynajmniej jedna zmiana położona jest podnamiotowo,
- obecne są co najmniej trzy zmiany położone przykomorowo [143].

Płyn mózgowo-rdzeniowy

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego jest komplementarne z badaniem rezonansu magnetycznego w diagnostyce stwardnienia rozsianego. Badanie to nie daje możliwości uzyskania informacji na temat rozsiania zmian w czasie i przestrzeni, ale umożliwia potwierdzenie immunologiczno-zapalnego charakteru zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniu tym zasadniczą rolę pełnią dwa parametry: obecność co najmniej dwóch prążków oligoklonalnych o innym rozkładzie niż w surowicy oraz podwyższenie indeksu IgG. Obecnie, w przypadku, kiedy objawy kliniczne i badanie MRI pozwalają na postawienie diagnozy MS, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie jest konieczne do rozpoznania choroby. Wynik tego badania zawarty jest jedynie w kryteriach rozpoznania przewlekłe postępującej postaci MS [174].

Wzrokowe potencjały wywołane

W przypadku tego badania nieprawidłowy wynik charakterystyczny dla stwardnienia rozsianego to opóźniona ale dobrze zachowana fala potencjału (ang. *delayed but with well-preserved wave form*). Aktualnie rola badania ograniczona została do zobiektywizowania rzutu MS w przypadku prezentacji klinicznej z zaburzeniami wzrokowymi [174].

1.4.6. Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg stwardnienia rozlanego zależy głównie od wieku zachorowania oraz jego postaci [21]. Duża zmienność przebiegu MS utrudnia określenie rokowania. Najlepiej rokują chorzy z początkowymi objawami

o małym nasileniu, które były przemijające, a u których kolejne objawy wystąpiły po długim okresie czasu [148].

W postaci rzutowo-remisyjnej i wtórnie postępującej negatywnymi czynnikami prognostycznymi są: wystąpienie progresji, większa liczba rzutów, większa niepełnosprawność w ciągu pierwszych 5 lat, krótkie odstępy między rzutami i zaangażowanie większej liczby układów funkcjonalnych układu nerwowego. Dodatkowymi negatywnymi czynnikami są także: krótki czas wystąpienia progresji w postaci wtórnie postępującej i szybka niepełnosprawność w pierwszych 5 latach w postaci pierwotnie postępującej [21]. Postać rzutowo-remisyjna nie musi przechodzić w postać postępującą – przypuszcza się, że początek progresji bardziej zależy od wieku pacjenta niż od przebiegu choroby przed progresją. W opóźnianiu niepełnosprawności w stwardnieniu rozlanym duże znaczenie ma aktywność fizyczna [21].

Poniżej w tabeli przedstawiono czynniki prognostyczne we wczesnym okresie stwardnienia rozlanego [98].

Tabela 36. Czynniki prognostyczne we wczesnym okresie MS [98].

Czynnik prognostyczny	Względnie dobre rokowanie	Względnie niepomyślne rokowanie
Płeć	Kobieta	Męczyzna
Wiek zachorowania	Poniżej 25 lat	Powyżej 40 lat
Objawy początkowe	Czuciowe	Ruchowe
Przebieg kliniczny	Rzutowy	Przewlekłe postępujący
Czas do osiągnięcia 3 pkt w skali EDSS	Długi	Krótki
Częstość rzutów w ciągu pierwszych 3 lat	Niska	Wysoka

Istnieje kilka skal przeznaczonych do monitorowania postępu choroby oraz oceny stopnia niepełnosprawności. Najistotniejsza i najczęściej stosowana to: rozszerzona skala niepełnosprawności ruchowej Kurtzke'go (EDSS, ang. *Expanded Disability Status Score*). Skala EDSS to 10-punktowa skala samooceny, w której 0 oznacza brak objawów, a 10 zgon spowodowany chorobą. Wartości pośrednie oznaczają: od 0 do 5,5 punktów – chory chodzi samodzielnie, od 6 do 6,5 punktów – chory chodzi podpierając się z jednej lub z obu stron, ≥ 7 punktów – chory porusza się na wózku inwalidzkim lub nie opuszcza łóżka [148, 90]. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis skali EDSS.

Tabela 37. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [90].

Stopień	Wynik
0.0	Prawidłowe badanie neurologiczne (wszystkie stopnie 0 w skali czynności układów FS)
1.0	Bez upośledzenia czynności; minimalne objawy w jednym punkcie FS, minimalne objawy

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Stopień	Wynik
	w jednym punkcie FS
1.5	Bez upośledzenia czynności, minimalne objawy w więcej niż jednym punkcie FS
2.0	Minimalne upośledzenie czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
2.5	minimalne upośledzenie czynności w dwóch punktach FS (dwa punkty FS o stopniu FS 2, pozostałe 0 lub 1)
3.0	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt FS o stopniu 3, inne 0 lub 1) albo łagodnym upośledzeniem czynności w trzech lub czterech punktach FS (trzy/cztery punkty FS o stopniu 2, pozostałe 0 lub 1)
3.5	W pełni chodzący, ale z umiarkowanym upośledzeniem czynności w jednym punkcie FS (jeden punkt o stopniu 3) i jeden lub dwa punkty FS o stopniu 2, albo dwa punkty o stopniu 3, albo pięć punktów o stopniu 2 (pozostałe 0 lub 1)
4.0	W pełni chodzący bez pomocy oraz samoobsługujący się powyżej 12 godzin dziennie, pomimo stosunkowo ciężkiego upośledzenia czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 500 m bez pomocy lub odpoczynku.
4.5	W pełni chodzący bez pomocy przez większość dnia mogący jednak wymagać minimalnej pomocy, charakteryzujący się stosunkowo ciężkim upośledzeniem czynności, na który składa się zwykle jeden punkt FS o stopniu 4 (pozostałe 0 lub 1) albo kombinacje niższych stopni o wartościach wyższych od poprzednich. Zdolny do przejścia 300 m bez pomocy lub odpoczynku.
5.0	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 200m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby upośledzić całkowicie codzienne czynności; zwykle odpowiednia punktacja FS-jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1 albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartość 4
5.5	Zdolny do przejścia bez pomocy lub odpoczynku około 100 m. Niewydolność ruchowa wystarczająco ciężka, aby uniemożliwić całkowicie codzienne czynności (zwykle odpowiednia punktacja FS - jeden punkt o stopniu 5, pozostałe 0 lub 1, albo kombinacje niższych stopni zwykle przekraczające wartości poprzednich stopni).
6.0	Stosowane okresowo lub jednostronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia około 100 metrów z lub bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów o stopniu 3)
6.5	Stałe obustronne wspomaganie (laska, kula) konieczne do przejścia 20 m bez odpoczynku (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją przynajmniej dwóch punktów FS o stopniu 3)
7.0	Niezdolny do przejścia ponad 5 metrów nawet z pomocą, poruszający się głównie na wózku, porusza kołami wózka i przemieszcza się przy jego pomocy samodzielnie, przebywa w wózku ponad 12 godzin dziennie (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4, bardzo rzadko jedynie czynność układu

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Stopień	Wynik
	piramidowego 5).
7.5	Niezdolny do przejścia więcej niż kilka kroków, porusza się na wózku, może wymagać pomocy przy przemieszczaniu się, porusza kołami wózka samodzielnie, ale nie może przebywać w standardowym wózku przez cały dzień (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją z więcej niż jednym punktem FS o stopniu 4), porusza się jedynie na wózku lub jest w nim wożony, ale przebywa poza wózkiem przez większość dnia. Zachowanych wiele czynności samoobsługi, zazwyczaj potrafi efektywnie używać kończyn górnych (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
8.0	Zasadniczo chory jest ograniczony do łóżka lub fotela albo jest wożony w wózku inwalidzkim, ale większość dnia może spędzać poza łóżkiem; nadal wykonuje samodzielnie wiele podstawowych czynności życia codziennego, mając na ogół sprawne ręce (odpowiada to kombinacji różnych stopni FS, przy czym zwykle kilka FS jest w stopniu 4)
8.5	Przebywający jedynie w łóżku przez większość dnia. Potrafi efektywnie wykonywać niektóre czynności jedna lub obydwoma kończynami górnymi. Zachowane są niektóre czynności samoobsługi (zwykle odpowiednia punktacja jest kombinacją stopnia 4 w kilku układach)
9.0	Chory leżący, bezradny, może porozumiewać się i jeść (zwykle punktacja FS jest kombinacją najczęściej stopni 4)
9.5	Chory leżący całkowicie bezradny, nie może efektywnie porozumiewać się i jeść/połykać (zwykle odpowiednia punktacja FS jest kombinacją prawie wyłącznie stopni 4)
10.0	Śmierć z powodu stwardnienia rozsianego

Stwardnienie rozsiane nie jest chorobą śmiertelną, ale prowadzi do postępującej niepełnosprawności i związanych z nią powikłań, które stanowią zagrożenie dla życia. Należą do nich:

- przewlekła niewydolność nerek związana z zaburzeniami trzymania moczu (objaw MS),
- odleżyny będące konsekwencją niepełnosprawności,
- zachłystowe zapalenie płuc,
- samobójstwo, depresja, która jest zarówno objawem samej choroby, jak i wynikiem postępu niepełnosprawności (osoby chore na MS 7-krotnie częściej niż reszta społeczeństwa popełniają samobójstwo) [129].

Pomimo faktu, że MS nie wpływa znacząco na długość życia, to jednak postęp niepełnosprawności u większości chorych prowadzi do trwałego inwalidztwa i niezdolności do samodzielnej egzystencji. Tylko około 10% chorych ma tzw. łagodną postać MS, która daje szansę na uniknięcie niepełnosprawności [129, 119]. Co druga osoba poruszająca się na wózku inwalidzkim jest chora na MS [119].

1.4.7. Jakość życia i aktywność zawodowa

U chorych na stwardnienie rozsiane ciągle postępująca choroba jest źródłem problemów psychologicznych, życiowych i integracyjnych. Osoby takie czują się gorsze, wstydzą się swojej niepełnosprawności oraz trudności w poruszaniu się i utrzymywaniu równowagi. Chorzy cechują się negatywną samooceną i niskim poziomem samoakceptacji. Dlatego ważną częścią kompleksowego leczenia osób z MS jest psychoterapia [91, 78]. Szczególnie w czasie zaostrzenia choroby pacjenci ze stwardnieniem izolują się, wybierają ucieczkę w świat marzeń, nie chcą mierzyć się z codziennym życiem. Przyjmują postawę obronną, a w konsekwencji ograniczają własne przeżycia i pogłębiają trudności adaptacyjne. Osoby z MS porzucają często swoje ulubione zajęcia i nie rozwijają zainteresowań. Brak chęci do aktywności usprawiedliwiają złym stanem zdrowia. Szczególnie podczas rzutów choroby nasilają się u pacjentów negatywne odczucia [78].

W leczeniu stwardnienia rozsianego wciąż brak jest opcji terapeutycznych, które spowolniłyby lub zatrzymały progresywny bieg choroby. Brak jest również terapii, które wykazywałyby działanie naprawcze/regenerujące neuronów, oligodendrocytów oraz komórek glikowych [165]. Zatem terapia MS opiera się głównie na leczeniu objawowym, mającym na celu wycofanie lub przynajmniej zminimalizowanie objawów neurologicznych, które pojawiają się w postaci rzutów, a także łagodzenie skutków postępu choroby. Dodatkowo niezwykle ważnym elementem terapii MS jest odpowiednio dostosowana do aktualnych potrzeb pacjenta rehabilitacja ruchowa, a także dobrze zbilansowana dieta, pozwalająca na utrzymanie prawidłowej masy ciała i dostarczająca wszystkich niezbędnych makro- i mikroelementów [103]. Leki immunomodulujące i immunosupresyjne stosowane w leczeniu MS mają na celu modyfikowanie oraz spowolnienie naturalnego przebiegu choroby, jednak są one skuteczne u około 30% pacjentów zarówno w populacji osób dorosłych, jak i dzieci [103].

1.4.8. Aktualna praktyka kliniczna

Tradycyjne leczenie i rehabilitacja mają na celu jak najdłuższe utrzymanie sprawności ruchowej pacjentów oraz przeciwdziałanie postępowi choroby, depresji i załamaniu psychicznemu [59]. Opieka nad chorym z MS jest złożona i często wymaga współpracy neurologa z innymi specjalistami. Większość pacjentów z nawracająco-zwalniającym przebiegiem stwardnienia rozsianego (RRMS) z czasem przechodzi w postać wtórnie postępującą MS (SPMS), w której stan pacjenta ulega powolnemu pogorszeniu z możliwymi wyraźnymi zaostrzeniami. O ile liczba opcji terapeutycznych dla populacji RRMS ciągle rośnie, w przypadku SPMS nie ma dużego wyboru wśród leków [133]. Rozważając metody leczenia stwardnienia rozsianego trzeba wziąć pod uwagę trzy aspekty:

- leczenie rzutu choroby polegające na łagodzeniu następstw choroby – zminimalizowaniu uszkodzeń neurologicznych w trakcie zaostrzenia: glikokortykoidy, leki immunosupresyjne,
- leczenie modyfikujące naturalny przebieg SM mające na celu zmniejszenie częstości rzutów i wydłużenie czasu remisji, a przez to spowolnienie postępu niepełnosprawności: leki immunosupresyjne i/lub immunomodulujące,
- leczenie objawowe, oddziałujące na poszczególne objawy takie jak spastyczność, zaburzenia czynności zwieraczy, zmęczenie, ból, depresję czy zaburzenia funkcji seksualnych: preparaty przeciwbólowe, zmniejszające napięcie mięśni, poprawiające sprawność działania pęcherza moczowego, leki przeciwdepresyjne [148, 161, 103, 94].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Sposób leczenia różni się także w zależności od postaci choroby – nie wszystkie leki zarejestrowane w leczeniu postaci RRMS są odpowiednie do leczenia innych postaci np. PPMS. Jeśli chodzi o leczenie objawowe – jest ono podobne dla wszystkich postaci SM. Wystąpienie objawów jedno- lub wieloogniskowego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego lub nasilenie objawów już istniejących utrzymujące się powyżej 24 godzin wymaga dokładnej oceny neurologicznej i zastosowania odpowiedniego leczenia [161]. Na leczenie rzutu MS składa się terapia wysokimi dawkami kortykosteroidów, która może być powtórzona w przypadku nie ustąpienia objawów. W przypadku ciężkich rzutów i braku odpowiedzi na terapię kortykosterydami stosuje się leczniczą wymianę osocza [94]. Celem terapii immunomodulującej i immunosupresyjnej jest modyfikacja i spowolnienie naturalnego przebiegu MS. Minimalny okres leczenia immunomodulującego powinien trwać 2 lata, a w przypadku pozytywnych efektów leczenie powinno być kontynuowane przez całe życie. Terapia lekami modyfikującymi odpowiedź immunologiczną powinna zostać rozpoczęta jak najwcześniej, by zapobiec utrwalaniu się i kumulacji objawów neurologicznych, i tych dotyczących sprawności fizycznej i tych poznawczych pacjenta [103]. Co istotne, leki immunomodulujące wpływają na proces zapalny, dominujący w patogenezie głównie na początku choroby. Dlatego są stosowane głównie w postaci RRMS (oprócz interferonu beta 1b, który ma także rejestrację dla postaci SPMS) w początkowych stadiach choroby, gdy proces zapalny jest aktywny [161].

Leki stosowane w stwardnieniu rozсіяnym można podzielić na:

- leki pierwszego rzutu (interferon beta i octan glatirameru),
- leki stosowane w szczególnych sytuacjach – w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe lub bardzo aktywną postać od początku trwania choroby (natalizumab – ryzyko postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii 1/1 000, ryzyko zwiększa się po 24 infuzjach leku; fingolimod – *p.o.*, należy zachować ostrożność ze względu na ryzyko bradyarytmii, szczególnie po podaniu pierwszej dawki),
- leki immunosupresyjne (mitoksantron, cyklofosfamid, metotreksat, azatiopryna),
- leki oczekujące na rejestrację (teriflunomid, dostępny w USA) lub będące w fazie badań klinicznych (np. pochodna kwasu fumarowego, alemtuzumab, daklizumab, rytuksymab) [148].

Obecnie w Polsce realizowane są 2 programy lekowe:

- „Leczenie stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – interferony beta (1a, 1b) oraz octan glatirameru [122] (postać RRMS),
- „Leczenie stwardnienia rozсіяnego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozсіяnego (ICD-10 G 35)”, w ramach którego finansowane są – fingolimod oraz natalizumab [123].

Programy te obejmują pacjentów z nawracająco-ustępującą postacią stwardnienia rozсіяnego, natomiast nie obejmują pacjentów z wtórnie postępującą chorobą, dla których obecnie nie ma finansowanej opcji terapeutycznej w analizowanym wskazaniu.

1.4.8.1. Wytyczne polskiej praktyki klinicznej

W niniejszym podrozdziale zostaną przedstawione metody leczenia immunomodulacyjnego stwardnienia rozсіяnego, ze szczególnym uwzględnieniem postaci nawracająco-ustępującej oraz

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

wtórnie postępującej w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2012 roku opisane w opracowaniu *Bartosik-Psujek 2012* [13].

Wprowadzenie leków, które wpływają na naturalny przebieg stwardnienia rozsianego było przełomem w terapii tej choroby. Zastosowanie leków immunomodulujących zmniejsza częstość i ciężkość rzutów, liczbę zmian w badaniu MR i hamuje progresję MS. Leczenie immunomodulacyjne należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej u osób z pewnym rozpoznaniem MS, aktywną postacią choroby, a także po pierwszym ataku choroby, jeśli obraz kliniczny przemawia za wysokim ryzykiem wystąpienia MS. W Polsce immunomodulacyjne leczenie MS jest prowadzone w ramach programów lekowych finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Obecnie leczenie wpływające na przebieg MS prowadzi się u pacjentów z różnymi postaciami choroby, a każdy lek ma określone wskazania do stosowania. Ze względu na wskazania i zalecaną kolejność stosowania leki podawane w trakcie leczenia MS można podzielić na: leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii.

Leczenie pierwszej linii

Lekami o udowodnionej skuteczności w modyfikowaniu przebiegu MS, które można stosować u dzieci od 12. roku życia oraz dorosłych są:

- interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®),
- interferon beta-1a (produkt leczniczy Rebif®),
- interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®, Extavia®),
- octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®) [13].

Leczenie drugiej linii

Leczenie drugiej linii uwzględnia podanie:

- natalizumabu w monoterapii (produkt leczniczy Tysabri®), który należy stosować wyłącznie u osób pełnoletnich, ale nie zaleca się podawania go osobom po 65. roku życia z uwagi na brak doświadczeń w tym zakresie,
- fingolimodu (produkt leczniczy Gilenya®) [13].

Leczenie trzeciej linii

U pacjentów z agresywną postacią choroby, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszej lub drugiej linii, najczęściej stosuje się immunosupresję mitoksantronem [13].

W przypadku leczenia objawowego w Polsce opublikowane w 2013 roku standardy postępowania skupiają się na leczeniu spastyczności, która jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z MS oraz istotnym w rozwoju innych objawów tj. zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych i zaburzenia snu. Stosowane do tej pory leki w leczeniu spastyczności i innych objawów mają umiarkowaną skuteczność i wymagają stosowania politerapii [12].

1.4.8.2. Leczenie postaci nawracająco-ustępującej MS

1. Zalecana terapia pierwszej linii (rekomendacja A, klasa I) — interferon beta-1a (produkt leczniczy Avonex®, Rebif®), interferon beta-1b (produkt leczniczy Betaferon®, Extavia®), octan glatirameru (produkt leczniczy Copaxone®).
2. W Polsce, w ramach programu NFZ, octan glatirameru jest traktowany jako lek drugiej linii stosowany

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

w przypadku nieskuteczności interferonu lub wystąpienia pierwotnych przeciwwskazań do stosowania interferonów beta.

3. U pacjentów dotychczas nieleczonych, ale z szybko rozwijającą się, ciężką postacią MS z rzutami i remisjami jako leki pierwszej linii można zastosować natalizumab lub fingolimod.
4. W przypadku braku skuteczności terapii pierwszej linii po 12 miesiącach leczenia można zastosować leki drugiej linii.
5. W przypadku wystąpienia objawów niepożądanych terapii lekami pierwszej linii sposób postępowania zależy od rodzaju tych objawów. Zasady zmiany omówiono poniżej.
6. U pacjentów z utrzymującym się agresywnym przebiegiem choroby mimo zastosowania leczenia pierwszej czy drugiej linii wskazana jest terapia trzeciej linii (mitoksantron), ewentualnie cykl plazmaferezy, a następnie powrót do terapii pierwszej lub drugiej linii. Konieczne jest zastosowanie szczególnych środków ostrożności i uwzględnienie przeciwwskazań w stosunku do każdego zalecanego leku, jeśli łączy się immunosupresję z lekami drugiej linii [13].

Wskazania do modyfikacji terapii

Po każdym 12 miesiącach leczenia na podstawie liczby rzutów, progresji choroby (z wykorzystaniem EDSS) i obecności zmian w obrazie MRI ocenia się skuteczność terapii. Za brak skuteczności wymagający zmiany leczenia przyjmuje się wystąpienie jednej z poniższych sytuacji:

- wystąpienie dwóch lub więcej rzutów umiarkowanych albo jednego ciężkiego (w pierwszych 6 miesiącach terapii dopuszcza się wystąpienie ciężkiego rzutu, po którym można ją kontynuować);
- progresja choroby mimo leczenia, co oznacza utrzymujące się przez co najmniej 3 miesiące pogorszenie stanu neurologicznego o co najmniej 1–2 punkty w EDSS,
- zmiany w badaniu MR wykonanym po każdym 12 miesiącach, gdy w porównaniu z poprzednim badaniem stwierdza się więcej niż jedną nową zmianę Gd (+) lub więcej niż dwie nowe zmiany w sekwencji T2 [13].

Zmiana leczenia

W przypadku terapii lekami immunomodulującymi należy co 6–12 miesięcy rozważyć, czy jest ona nadal korzystna dla pacjenta. Leczenie należy zmienić lub powinno się rozważyć jego zmianę w wielu przypadkach, które podano niżej. Leczenie trzeba zmienić/zintensyfikować w przypadku:

- braku efektu zastosowanego leczenia pierwszej linii — zależnie od sytuacji klinicznej należy podać inny lek pierwszej linii (zmiana interferonu beta-1a na interferon beta-1b, interferonu beta na octan glatirameru, octanu glatirameru na interferon beta);
- braku skuteczności terapii lekami pierwszej linii
 - leczenie należy zintensyfikować poprzez zastosowanie leku drugiej linii w postaci natalizumabu lub fingolimodu,
 - wystąpienia poważnych działań niepożądanych,
 - przy zaburzeniach funkcji wątroby lub leukopenii w przypadku stosowania interferonu – dawki leku należy zmniejszyć o połowę, a po unormowaniu się parametrów powrócić do

pełnej dawki; w przypadku ponownych objawów uszkodzenia interferon należy zmienić na octan glatirameru [13].

Leczenie należy przerwać:

- gdy choroba weszła w fazę wtórnie postępującą, przy czym u pacjenta przez dłuższy czas nie występują żadne ataki (6–7 pkt. w EDSS),
- gdy wystąpią poważne działania niepożądane i nie można włączyć innego leku,
- u pacjenta, który nie współpracuje dobrze z personelem medycznym i nie pojawia się na wizyty kontrolne ani na badania krwi,
- u pacjenta, który przez dłuższe, powtarzające się okresy nie stosuje się do zaleceń dotyczących przyjmowania leku [13].

1.4.8.3. Leczenie postaci wtórnie postępującej MS

Należy mieć na uwadze, że spośród wymienionych w podrozdziale 1.4.8.1 leków wskazania do stosowania w SPMS mają jedynie interferon beta-1b oraz mitoksantron (FAD, US). Obecnie w Polsce brak jest ogólnie przyjętego i stosowanego algorytmu leczenia postaci wtórnie postępującej MS.

1.4.8.4. Wytyczne zagraniczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz danych odnaleziono następujące wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nawracająco-ustępującą oraz wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*,
- *Association of British Neurologists (ABN)*,
- *Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetzes Multiple Sklerose (DGN/KKNMS)*,
- publikacja *Rio et al. 2011*,
- *Multiple Sclerosis Coalition (MSC)*,
- *American Academy of Neurology (AAN)*,
- *National Multiple Sclerosis Society (NMSS)*,
- *The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)*,
- *Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG)*,
- publikacja *Yamouto et al. 2013* (konsensus panelu ekspertów).

Poniższa tabela zawiera przegląd odnalezionych wytycznych (Tabela 38).

Tabela 38. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z RRMS i SPMS.

Organizacja	Zalecenia postępowania klinicznego
NICE 2002, 2014 [110, 111]	<ul style="list-style-type: none"> • wytyczne odnoszą się do leczenia MS ogółem • w oparciu o efektywność kliniczną i kosztową żaden z interferonów beta, ani octan glatirameru nie są rekomendowane w leczeniu MS; pacjenci, którzy z wydaniem wytycznych byli poddani terapii ww. lekami powinni mieć opcje kontynuacji leczenia; odnotowano, iż interferon beta-1b jest obecnie najefektywniejszy kosztowo z wszystkich 4 leków rozpatrywanych w wytycznych • leczenie objawowe odnośnie zmęczenia, zaburzeń poruszania się, spastyczności, oscylopsji, niestabilności emocjonalnej, bólu i funkcji poznawczych i pamięci

Organizacja	Zalecenia postępowania klinicznego
	<ul style="list-style-type: none"> • odnośnie leczenia rzutów zalecany metyloprednizolon
ABN 2009 [2]	<ul style="list-style-type: none"> • w dokumencie nie wskazano jednoznacznie podziału na linie leczenia; wskazano leki: interferon beta-1a, -1b, octan glatirameru oraz natalizumab i mitoksantron (u osób z szybko postępującym RRMS) • u pacjentów SPMS przebiegającej z rzutami interferon beta wykazuje efekt w redukcji rzutów; u pacjentów z SPMS z maksymalnym EDSS 6,5 i wieku od 18 lat leczenie jest rekomendowane jedynie w rzutowej postaci SPMS, gdy rzuty są główną przyczyną wzrostu niepełnosprawności • terapia lekami modyfikującymi przebieg choroby powinna być rozpoczęta i nadzorowana przez neurologa (najlepiej doświadczonego w MS) • przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni być przebadani i monitorowani podczas leczenia odnośnie komplikacji związanych z zastosowanym leczeniem. • w przypadku zastosowania mitoksantronu wykonywane są dodatkowe badania i monitorowanie AEs • sugeruje się obserwacje w 1 i 3 miesiącu oraz potem co 3 miesiące do ukończenia 1 roku, po którym 6-miesięczna obserwacja jest wystarczająca
DGN/KKNMS 2014 [42]	<p>W SPMS rekomendowane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon beta-1b • interferon beta-1a (Rebif) • mitoksantron
Rio et al. 2011 [131]	<ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z RRMS rekomendowane są: interferony, octan glatimeru, fingolimod (uznany przez FDA za I linię leczenia; II linia leczenia w Europie), kladrybina • u pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby (przebiegającej z rzutami) rekomendowane są leki I linii leczenia: interferon beta-1b oraz interferon beta-1a • wytyczne wymieniają mitoksantron jako lek II linii leczenia ze wskazaniem w SPMS z częstymi rzutami i progresją niepełnosprawności podczas leczenia I linii (ale z uwagi na profil korzyści do ryzyka nie wymieniają go jako rekomendowany w leczeniu II linii)
MSC 2014 [105]	<ul style="list-style-type: none"> • jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia z użyciem leczenia modyfikującego przebieg choroby (FDA), dopuszczone przez FDA leczenie MS: interferon beta-1b, interferon beta-1a, interferon beta-1a, octan glatirameru, dimetylu fumaran, fingolimod, teryflunomid, mitoksantron i natalizumab; poza mitoksantronem, który ma wskazanie w SPMS, ww. leki mają wskazanie ogółem w rzutowej MS • leczenie powinno być kontynuowane do momentu: braku skuteczności/nieadekwatnej kontroli choroby, braku tolerancji odnośnie występujących zdarzeń niepożądanych, braku możliwości przestrzegania zalecanego schematu leczenia/wprowadzenia/udostępnienia bardziej adekwatnego leczenia

Organizacja	Zalecenia postępowania klinicznego
AAN 2002 [1]	<ul style="list-style-type: none"> • w przypadku ostrego ataku MS zalecane jest krótkoterminowe leczenie glukokortykosterydami (Typ A* rekom.). • u pacjentów z SPMS w czynnym stadium choroby (przebiegającej z rzutami) stosowne jest rozważenie leczenia z użyciem interferonu beta-1b (Typ A* rekom.) • u pacjentów z progresją choroby octan glatirameru może być przydatną terapią (Typ U**** rekom.) • możliwe działanie metotreksatu na przebieg choroby u pacjentów z progresywną postacią MS (Typ C*** rekom.) • nie wykazano efektu leczenia azatiopryną na progresję niepełnosprawności (Typ U**** rekom.) • cyklosporyna wykazuje korzystny efekt u pacjentów z progresywną postacią MS (Typ C*** rekom.), ale mała korzyść względem ryzyka terapii (częste AEs) – nieakceptowane podejście (Typ B** rekom.) • mitoksantron prawdopodobnie redukuje wskaźnik rzutów u pacjentów z rzutową postacią MS (Typ B ** rekom.) oraz może mieć korzystny efekt na progresję niepełnosprawności (Typ C*** rekom.)
NMSS 2008 [167]	<ul style="list-style-type: none"> • w dokumencie wymieniane są następujące terapie: interferon beta-1a, -1b, octan glatirameru, natalizumab, mitoxantron.
RACGP 2011 [152]	<ul style="list-style-type: none"> • redukcja nawrotów w RRMS: interferon beta-1a, interferon beta-1b, octan glatirameru, natalizumab, fingolimod • RRMS: mitoksantron, cyklofosfamid.
MSTCG 2008 [163]	<ul style="list-style-type: none"> • wytyczne rekomendują leczenie z użyciem interferonu beta-1a, -1b (terapia podstawowa), octanu glatirameru (terapia podstawowa), natalizumabu (w miarę aktywności rozwoju choroby lub jako lek podstawowy w przypadku silnie postępującego MS) • wytyczne rekomendują leczenie mitoksantronem u pacjentów z SPMS, choć należy mieć na uwadze ryzyko AEs i dawkę kumulacyjną (kontynuacja leczenia do całkowitej dawki 140 mg/m² BSA) • zaleca się oznaczenie przeciwciał neutralizujących dla interferonu beta, jeśli podejrzewa się brak skuteczności leczenia • należy przerwać leczenie interferonem beta w przypadku wysokiej liczby NAB zmierzonej co najmniej dwa razy i zastosować inne leczenie • w przypadku potwierdzonego klinicznie braku skuteczności leczenia nie należy czekać na drugi test NAB i zmienić leczenie
Yamouto et al. 2013 [169]	<ul style="list-style-type: none"> • wytyczne rekomendują: interferon beta-1a, -1b (leczenie inicjujące), octan glatirameru (leczenie inicjujące), fingolimod (w Europie jako druga linia leczenia; może być stosowany jako pierwsza linia leczenia u pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania interferonów lub u pacjentów, którzy boją się igieł lub nie chcą/nie potrafią wykonać iniekcji)

*Potwierdzona efektywność terapii w sprecyzowanej populacji pacjentów; **Prawdopodobnie efektywne/nieefektywne/szkodliwe leczenie w sprecyzowanej populacji pacjentów; ***Możliwa efektywność terapii w sprecyzowanej populacji; ****Nieadekwatne/sprzeczne dane, brak dowodów

2. INTERWENCJA OCENIANA

2.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe® dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Substancją czynną leku jest *Mitoxantronum* [35].

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii, jeśli nie zaznaczono inaczej, przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [35].

Tabela 39. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [35].

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Mitoxantron-Ebewe®
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	<ul style="list-style-type: none"> substancja czynna: 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 2 mg mitoksantronu w postaci chlorowodoru mitoksantronu; 1 fiołka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 10 mg mitoksantronu (w postaci chlorowodoru mitoksantronu); 1 fiołka z 10 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg mitoksantronu (w postaci chlorowodoru mitoksantronu) substancje pomocnicze: sodu chlorek, sodu octan, kwas octowy lodowaty, sodu siarczan bezwodny, kwas solny rozcieńczony, woda do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	klarowny, niebieski roztwór
Rodzaj i zawartość opakowania	<ul style="list-style-type: none"> fiołki z bezbarwnego szkła (typu I) z szarym halobutyłowym gumowym korkiem pokrytym teflonem i aluminiowym uszczelnieniem, w tekturowym pudełku; fiołki mogą być umieszczone w przezroczystych opakowaniach ochronnych z tworzywa sztucznego (ONKO-Safe); wielkość opakowań: 1, 5 lub 10 fiołek nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	20640
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	8.10.2012 r.

Substancja czynna i mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: antracykliny i substancje pokrewne.

Kod ATC: L01DB07.

Mechanizm działania

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Mitoksantron jest syntetycznym antybiotykiem z grupy antracenodionów (pochodną antrachinonu) o właściwościach cytostatycznych i immunosupresyjnych. Mitoksantron wiąże się z jądrowym DNA, zaburzając procesy transkrypcji i translacji. Zaburza czynność RNA i jest silnym inhibitorem topoiizomerazy II, enzymu odpowiedzialnego za rozplatanie i naprawę uszkodzonych nici DNA. Mitoksantron działa cytotoksycznie zarówno na proliferujące, jak i nieproliferujące komórki ludzkie w hodowlach, co wskazuje, że nie działa specyficznie na cykl komórkowy. *In vitro* hamuje proliferację limfocytów T i B, makrofagów, upośledza prezentację antygenów, wydzielanie interferonu gamma, TNF α i IL-2.

Wskazania do stosowania

Mitoxantron-Ebewe® jest wskazany w leczeniu raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego (typu non-Hodgkin), ostrej białaczki nieлимfocytowej dorosłych (w monoterapii lub skojarzeniu) i wtórnej postępującej (SPMS) lub nawracająco-ustępującej (RRMS) postaci stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie i sposób podania

Leczenie raka piersi z przerzutami, chłoniaka nieziarniczego

Zalecana początkowa dawka mitoksantronu stosowanego w monoterapii wynosi 14 mg/m² pc., podawana

w pojedynczej dawce dożylniej. Tę pełną dawkę można powtórzyć 21 dni po pierwszym podaniu, jeśli liczba leukocytów i płytek krwi osiągnie wystarczający poziom. Mniejszą dawkę początkową (12 mg/m² pc. lub mniejszą) zaleca się u pacjentów z niewystarczającą rezerwą szpikową, np. na skutek wcześniejszej chemioterapii lub u pacjentów w złym stanie ogólnym. Modyfikację dawkowania oraz czas podawania kolejnych dawek należy uzależnić od klinicznej oceny stopnia i czasu trwania mielosupresji. Mitoksantronu nie wolno podawać pacjentom z liczbą neutrofilów <1500/mm³ i (lub) liczbą płytek krwi <25 000/mm³.

Poniższa tabela zawiera proponowane wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi i chłoniaka nieziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego.

Tabela 40. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi i chłoniaka nieziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego.

Nadir po pierwszej dawce		Czas do normalizacji	Kolejna dawka po odpowiedniej normalizacji hematologicznej
WBC	płytki krwi		
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	<21 dni	powtórzyć dawkę początkową po normalizacji
>1500/mm ³	oraz >50 000/mm ³	>21 dni	wstrzymać dawkowanie aż do normalizacji, następnie powtórzyć dawkę początkową
<1500/mm ³	oraz <50 000/mm ³	bez znaczenia	po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 2 mg/m ² pc.
<1000/mm ³	oraz <25 000/mm ³	bez znaczenia	po normalizacji zmniejszyć dawkę początkową o 4 mg/m ² pc.

W leczeniu raka piersi z przerzutami skuteczne okazało się połączenie mitoksantronu z innymi środkami cytotoksycznymi, w tym z cyklofosfamidem i 5-fluorouracylem lub metotreksatem i mitomycyną C. Jeśli mitoksantron jest stosowany z innym środkiem mielosupresyjnym jako część

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

chemioterapii skojarzonej, zaleca się, by początkową dawkę mitoksantronu zmniejszyć o 2 do 4 mg/m² pc. w stosunku do dawek zalecanych w monoterapii. Kolejne dawki, jak wskazuje powyższa tabela, zależą od stopnia i czasu trwania mielosupresji.

Leczenie ostrej białaczki nielimfocytowej

W okresie nawrotu choroby w monoterapii dawka zalecana dla wywołania remisji wynosi 12 mg/m² pc. podawana dożylnie codziennie przez pięć kolejnych dni (dawka całkowita wynosi w sumie 60 mg/m² pc.).

Skojarzenie mitoksantronu z cytarabiną stosowano z powodzeniem w podstawowym leczeniu ostrej białaczki nielimfocytowej oraz w okresie nawrotu. Skutecznym schematem dawkowania w celu indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych jest podawanie mitoksantronu w dawce 10 do 12 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni w skojarzeniu z cytarabiną w dawce 100 mg/m² pc. dożylnie przez 7 dni (w infuzji ciągłej). Po tym następuje druga kuracja indukcyjna i konsolidacyjna, jeśli lekarz prowadzący uzna to za właściwe. W badaniach klinicznych czas trwania leczenia w kuracjach indukcyjnych i konsolidacyjnych skrócono do 2 dni w przypadku mitoksantronu oraz do 5 dni w przypadku cytarabiny. Jednak o modyfikacji takiego schematu dawkowania powinien decydować lekarz prowadzący, w zależności od stanu pacjenta. Leczenie konsolidacyjne zastosowane w dwóch dużych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych potwierdziło zasadność stosowania mitoksantronu w dawce 12 mg/m² pc. podawanego w 24-godzinnej infuzji dożylniej w dniach 1 i 2 oraz cytarabiny w dawce 100 mg/m² pc. przez 5 dni w ciągłej 24-godzinnej infuzji. Pierwszy zabieg miał miejsce po upływie około 6 tygodni po ostatniej kuracji indukcyjnej, a drugi zwykle w 4 tygodnie po pierwszym. Wykazano również skuteczność mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem u pacjentów ze wznową lub u pacjentów opornych na podstawową tradycyjną chemioterapię. Zastosowanie mitoksantronu w skojarzeniu z etopozydem, jak również z innymi środkami cytotoksycznymi, może spowodować większą mielosupresję niż w przypadku podawania samego mitoksantronu. Decyzję o dostosowaniu dawkowania podejmuje lekarz prowadzący w zależności od toksyczności, odpowiedzi na leczenie i indywidualnej charakterystyki pacjenta.

Leczenie stwardnienia rozsianego

Zalecana dawka mitoksantronu wynosi 12 mg/m² pc. podawana co 3 miesiące w infuzji dożylniej trwającej od 5 do 15 minut.

W razie działań niepożądanych planowaną dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą:

Tabela 41. Modyfikacja dawkowania w leczeniu stwardnienia rozsianego w zależności od działań niepożądanych.

Dawka (mg/m ² pc.)	Toksyczność kliniczna	WBC/mm ³	Płytki krwi/mm ³
10	umiarkowana do ciężkiej	-	-
9	-	<3500	<100 000
6	-	<3500	<75 000

Zalecany czas leczenia pacjentów otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę wynosi 24 miesiące. W indywidualnych przypadkach czas ten można skrócić, np. w razie toksycznych działań leczenia. Powodzenie terapii zależy nie tylko od zastosowania maksymalnego czasu trwania leczenia. Na ogół nie należy przekraczać skumulowanej dawki 140 mg/m² pc.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego. Przed zastosowaniem produktu należy rozcieńczyć. Należy uważać, by nie doszło do kontaktu mitoksantronu ze skórą, błonami śluzowymi oraz aby produkt leczniczy nie dostał się do oczu. W razie wynaczynienia podawanie leku należy natychmiast przerwać, a następnie wznowić podawanie do innej żyły. Brak drażniących właściwości mitoksantronu minimalizuje ryzyko ciężkiej miejscowej reakcji po wynaczynieniu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Doświadczenie z zastosowaniem mitoksantronu u dzieci jest ograniczone, dlatego obecnie nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania w tej populacji pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub/i wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność. U pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny > 3,4 mg/dl) wartość AUC jest trzykrotnie większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby otrzymujących taką samą dawkę mitoksantronu. Mitoksantronu nie należy stosować u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i zaburzeniami czynności wątroby, a u innych chorych konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności i ewentualna modyfikacja dawkowania.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Przeciwwskazaniami do stosowania leku są:

- nadwrażliwość na mitoksantron, na inne antracykliny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- zahamowanie czynności szpiku kostnego,
- podawanie dotętnicze, podskórne, dokanałowe lub domięśniowe,
- ciąża i karmienie piersią.

2.2. Status finansowania ocenianej interwencji w Polsce

Zgodnie z aktualnie obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ [171] substancja mitoksantron jest refundowana w ramach tzw. importu docelowego w przypadku, gdy sprowadzenie produktu leczniczego

z zagranicy nastąpiło na podstawie decyzji Ministra Zdrowia, wydanej w trybie art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne [155].

2.3. Status finansowania ocenianej interwencji w innych krajach

W tabeli poniżej (Tabela 42) przedstawiono dane dotyczące refundacji ocenianej interwencji (Mitoxantron-Ebewe®) w innych krajach europejskich (na podstawie materiałów dostarczonych przez Zleceniodawcę).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 42. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach europejskich.

Kraj ¹	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji
Belgia	100%	brak ograniczeń w refundacji leku
Bułgaria	100%	lek finansowany w ramach leczenia szpitalnego - dostępny bezpłatnie dla pacjenta
Hiszpania	90%	10% odpłatność (nie więcej niż 4,26 EUR) ponieważ dot. przewlekłego leczenia
Niemcy	100%	nowotwór złośliwy sutka, chłoniaki niezłaznowe, ostra białaczka szpikowa, rak prostaty
Szwajcaria	100%	dopłata pacjenta na poziomie 10% ceny leku, do wysokości 300 CHF rocznie
Włochy	100%	lek finansowany w ramach leczenia szpitalnego - dostępny bezpłatnie dla pacjenta

¹Lek Mitoxantron-Ebewe jest sprzedawany także we Francji, ale nie jest refundowany w tym kraju.

2.4. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd europejskich oraz światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej (mitoksantron) jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą (Mitoxantron-Ebewe®).

Przeszukano strony internetowe organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [69], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [75], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [76], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [77], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [74], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [70] i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [73].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 25.05.2015. Wyżej wymienione organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji dotyczących rekomendacji dla preparatu Mitoxantron-Ebewe® we wskazaniach będących przedmiotem analizy.

2.5. Wybór schematu leczenia z zastosowaniem mitoksantronu

2.5.1. Przerzutowy rak piersi

Zgodnie z ChPL leku Mitoxantron-Ebewe® mitoksantron w analizowanym wskazaniu może być stosowany

w monoterapii oraz leczeniu skojarzonym. Proponowane schematy polichemioterapii opartej na mitoksantronie wg ChPL powinny zawierać takie leki cytostatyczne jak cyklofosfamid i 5-fluorouracyl oraz metotreksat i mitomycynę C [35].

Biorąc pod uwagę powyżej wymienione potencjalne leczenie skojarzone zdecydowano o wyborze następujących schematów (cykle 21-dniowe, podobnie jak inne schematy opierające się na antracyklinach

i cyklofosfamidzie/5-fluorouracylu stosowane w przerzutowym raku piersi):

- NC (mitoksantron, 10-12 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid, 600 mg/m² i.v. dzień1),
- CNF (cyklofosfamid, 500 mg/m² i.v. dzień 1, mitoksantron, 10-12 mg/m² i.v. dzień1, 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień1).

Dawkowanie mitoksantronu w wyżej wymienionych schematach pokrywa się z informacjami zawartymi w ChPL Mitoxantron-Ebewe® [35].

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład uwzględnionych w analizowanym wskazaniu schematów została zamieszczona w załączniku 10.2.

2.5.2. Chłoniaki nieziarnicze

Chłoniaki indolentne

Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz stopnia zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor. U chorych w stadium I i II bez *bulky tumor* należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo, że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL istnieje szansa na całkowite wyleczenie; postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy jest IF-RT. Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie powinni zostać poddani takiej terapii jak chorzy z zaawansowanym FL (II *bulky* oraz III-IV wg Ann Arbor) [92].

U pacjentów z zaawansowanym FL, u których nie planuje się auto-HSCT zaleca się schematy oparte rytuksymabie i analogach puryn. Jednym ze schematów immunochemioterapii rekomendowanych przez polskie wytyczne jest R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitoksantron) [92]. Liczba cykli schematów zawierających analogi puryn powinna mieścić się w zakresie 4-8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie [82, 92]. U chorych z SMZL (bez infekcji HCV lub nieodpowiadających na leczenie przeciwwirusowe), NMZL i chłoniakami MALT (przy braku regresji po IF-RT) zaleca się immunochemioterapię wg schematów stosowanych w FL [83]. Cykle chemioterapii w leczeniu chłoniaka grudkowego powtarzane są co 21 dni [57, 58,127]. Mając na uwadze powyższe informacje, wybrano schemat **R-FM** (4-8 cykli, co 21 dni) jako ocenianą interwencję w zaawansowanych chłoniakach indolentnych (stadiach II *bulky* oraz III-IV). Nie odnaleziono informacji dot. dawkowania

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

schematu R-FM, w związku z czym zdecydowano się nie określać dawkowania poszczególnych leków w tym schemacie.

Chłoniaki agresywne

Zgodnie z opinią eksperta medycznego mitoksantron może być stosowany w chłoniakach rozlanych z dużych komórek B (DLBCL). Leczeniem z wyboru DLBCL o ograniczonym stopniu zaawansowania (I–II wg Ann Arbor, bez *bulky tumor*) jest zastosowanie 2–4 cykli immunochemioterapii co 21–28 dni oraz uzupełniającej radioterapii na pola pierwotnej lokalizacji chłoniaka [157]. W przypadku DLBCL o większym stopniu zaawansowania (II z *bulky tumor* oraz III–IV wg Ann Arbor) postępowaniem z wyboru jest zastosowanie 6–8 cykli immunochemioterapii [159]. Schematy chemioterapii zalecane dla DLBCL stosuje się także w przypadku PTCL-NOS [160].

Wg *Warzochy et al.* [157] jednym ze schematów stosowanych w agresywnych chłoniakach niezmiernych jest schemat R-CNOP, w opinii eksperta dawkowany następująco: rytuksymab 375 mg/m² *i.v.* dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m² *i.v.* dzień 1, mitoksantron 10 mg/m² *i.v.* dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m² *i.v.* dzień 1, prednizon 50 mg/m² *p.o.* dni 1–5. Schematy stosowane w DLBCL są powtarzane w odstępach 21–28 dniowych [157]. Ekspert medyczny jako najczęściej stosowaną podaje liczbę sześciu cykli; maksymalnie stosuje się 8 cykli (w postaciach zaawansowanych). Zatem zdecydowano o wyborze immunochemioterapii **R-CNOP** (6–8 cykli, powtarzanych w odstępach 21–28 dniowych) jako schematu zawierającego mitoksantron, stosowanego w leczeniu chłoniaków agresywnych w stopniu zaawansowania II *bulky*, III i IV wg Ann Arbor.

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład uwzględnionych w analizowanym wskazaniu schematów została zamieszczona w załączniku 10.2.

2.5.3. Ostra białaczka nielimfocytowa (szpikowa)

Leczenie indukujące remisję

Polskie i zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego zalecają stosowanie mitoksantronu w indukcji remisji u pacjentów >60 roku życia. Schemat ten zawiera podawane dożylnie Ara-C w dawce 100–200 mg/m² (dni 1–7) oraz mitoksantron w dawce 12 mg/m² (dni 1–3) [107, 164]. Postępowanie wg schematu 3+7 (antracyklina+Ara-C) jest standardem w leczeniu indukcyjnym pacjentów młodszych i starszych, rekomendowanym przez wszystkie analizowane wytyczne. Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania (zredukowania) dawek, zatem dawki substancji czynnych stosowane w ramach powyższego schematu w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą być niższe niż wskazane [85]. Biorąc pod uwagę wyżej przedstawione informacje zdecydowano się na wybór wyżej opisanego schematu indukującego remisję zawierającego mitoksantron i Ara-C, podawanych w schemacie 3+7 w populacji pacjentów >60 roku życia.

Leczenie konsolidujące

Zgodnie z danymi literaturowymi [148, 85] oraz opinią eksperta medycznego mitoksantron jest stosowany w praktyce klinicznej w leczeniu konsolidującym AML w schemacie HAM. Wg opinii eksperta medycznego mitoksantron stosuje się w pierwszym cyklu konsolidującym u osób <60 r.ż. w następującym schemacie: Ara-C 3g/m² *i.v.* co 12 h dni 1–3 i mitoksantron 10 mg/m² *i.v.* dni 3–5. U osób starszych (>60 r.ż.) stosuje się mitoksantron w dawce 6 mg/m² *i.v.* dni 1–2 w skojarzeniu z Ara-C 100

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

mg /m² i.v. dni 1-5. Pozostałe dwa cykle Pozostałe dwa cykle u osób młodszych opierają się na HiDAC (3g/m² co 12 h i.v. dni 1, 3 , 5; w trzecim cyklu dołącza się kladrybinę 5 mg/m² i.v. dni 1, 3 , 5).

Zdaniem panelu eksperów *European LeukemiaNet*, liczba cykli oraz adekwatny schemat dawkowania leczenia skojarzonego Ara-C z innymi chemioterapeutykami pozostają kwestią otwartą [45]. Zatem autorzy niniejszej analizy dopuścili możliwość modyfikacji schematu dawkowania leczenia konsolidującego opartego na Ara-C i mitoksantronie (liczba cykli/dni w których podawano lek).

Z uwagi na fakt, iż w leczeniu indukującym remisję wybraną populację stanowili pacjenci >60 r.ż w leczeniu konsolidującym zdecydowano o uwzględnieniu chorych w wieku <60 lat.

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład schematów w analizowanym wskazaniu została zamieszczona w załączniku 10.2.

2.5.4. Stwardnienie rozsiane

W analizowanym wskazaniu uwzględniono mitoksantron w monoterapii w dawce 12 mg/m² i.v. podawany co 3 miesiące.

3. INTERWENCJE ALTERNATYWNE

3.1. Wybór interwencji alternatywnych wraz z uzasadnieniem

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [154, 135] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wytyczne [3].

Zgodnie z wytycznymi HTA analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [154, 135]. Zatem przy wyborze komparatorów należy także wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a w przypadku braku takich leków rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną odpowiednią technologią opcjonalną, która nie jest refundowana w analizowanych wskazaniach.

3.1.1. Przerzutowy rak piersi

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu przerzutowego raka piersi można stosować zarówno polichemioterapię jak i monoterapię. Ze względu na fakt, iż zdaniem eksperta medycznego monoterapia nie jest stosowana w polskiej praktyce klinicznej w analizowanym wskazaniu zdecydowano o rozważeniu wyboru schematów wielolekowych jako potencjalnych komparatorów.

Do schematów wielolekowych rekomendowanych przez polskie wytyczne należą:

- **AC:** doksorubicyna 60 mg/m² *i.v.* dzień 1, cyklofosfamid 600 mg/m² *i.v.* dzień 1, cykl 21 dni,
- **EC:** epirubicyna 75 mg/m² *i.v.* dzień 1, cyklofosfamid 600 mg/m² *i.v.* dzień 1, cykl 21 dni,
- **CAF:** 5-fluorouracyl 500 mg/m² *p.o.* dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1, cyklofosfamid 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, cykl 21 dni,
- **CEF:** 5-fluorouracyl 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, epirubicyna 75–100 mg/m² *i.v.* dzień 1, cyklofosfamid, 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, cykl 21 dni.
- **CMF:** cyklofosfamid 100 mg/m² *p.o.* dni 1–14, metotreksat 40 mg/m² *i.v.* dni 1 i 8, 5-fluorouracyl 600 mg/m² *i.v.* dni 1 i 8, cykl 28 dni,
- **AT:** doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1, docetaksel 75 mg/m² *i.v.* dzień 1 (wlew 1-godzinny), cykl 21 dni,

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- **AP:** doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1, paklitaksel 220 mg/m² *i.v.* dzień 2 (wlew 3-godzinny), cykl 21 dni,
- **NA:** winorelbina 25 mg/m² *i.v.* dni 1 i 8, doksorubicyna 50 mg/m² *i.v.* dzień 1 lub 25–30 mg/m² dni 1 i 8, cykl 21 dni,
- **NF:** winorelbina 25 mg/m² *i.v.* dni 1 i 8, 5-fluorouracyl 500 mg/m² *i.v.* dni 1 i 8 lub 750 mg/m² *i.v.* dni 1-5 (ciągły wlew) lub kapecytabina 950 mg/m² *p.o.* 2 x dziennie dni 1-14, cykl 21 dni,
- **DC:** docetaksel 75 mg/m² *i.v.* dzień 1, kapecytabina 950 mg/m² *p.o.* 2 x dziennie dni 1–14, cykl 21 dni,
- **PG:** paklitaksel 175 mg/m² *i.v.*, gemcytabina 1250 mg/m² *i.v.* dni 1 i 8, cykl 21 dni.

Onkolog kliniczny Grzegorz Świątoniowski w swojej publikacji jako najczęściej stosowane schematy w polichemioterapii wskazuje:

- CAF,
- AC,
- AT,
- NA,
- NF,
- CMF [150].

Schematy AC i CAF są także wymieniane jako najczęściej stosowane w leczeniu rozlanego raka piersi w polskiej praktyce klinicznej przez Dyczka [51].

Biorąc pod uwagę powyższe wytyczne oraz dodatkowo opinię eksperta medycznego zdecydowano, iż odpowiedni komparator dla analizowanych interwencji powinny stanowić schematy AC (doksorubicyna 60 mg/m² *i.v.* dzień 1, cyklofosfamid, 600 mg/m² *i.v.* dzień 1, cykl 21 dni) oraz CAF (cyklofosfamid, 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, doksorubicyna, 50 mg/m² *i.v.* dzień 1, 5-fluorouracyl 500 mg/m² *i.v.* dzień 1, cykl 21 dni).

Wybrane technologie alternatywne stanowią aktualną praktykę kliniczną w Polsce oraz są zgodne z wytycznymi postępowania w przerzutowym raku piersi [80, 109]. Ponadto, cytostatyki stosowane w schematach wybranych jako komparatory podlegają w Polsce refundacji w ramach chemioterapii w analizowanym wskazaniu.

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład wybranych technologii opcjonalnych została zamieszczona w załączniku 10.2.

Tabela 43. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.

Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
<p>NC mitoksantron 10-12 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cykl 21 dni</p>	<p>AC doksorubicyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cykl 21 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • istniejąca praktyka kliniczna • opinia eksperta medycznego • jeden z najczęściej stosowanych schematów w leczeniu rozlanego raka piersi [150, 51] • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia przerzutowego raka piersi

Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
CNF cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	CAF cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1, doksorubicyna i.v. 50 mg/m ² dzień 1 5-fluorouracyl i.v. 500 mg/m ² dzień 1 cykl 21 dni	<ul style="list-style-type: none"> • istniejąca praktyka • jeden z najczęściej stosowanych schematów w leczeniu rozlanego raka piersi [150, 51] • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia przerzutowego raka piersi

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [3] oraz wymagane kryteria formalno-prawne [154, 135].

3.1.2. Chłoniaki nieziarnicze

Zgodnie z opinią eksperta medycznego w polskiej praktyce klinicznej brak jest ujednoczonego podejścia w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Podstawę postępowania stanowią wytyczne ESMO i NCCN, pacjenci są również często włączani do badań klinicznych.

Zdaniem eksperta medycznego w chłoniakach indolentnych najczęściej stosuje się schematy **R-CVP** (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) oraz **R-CHOP** (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Oba schematy są także preferowane przez wytyczne praktyki klinicznej [92, 108, 48, 60]. Zgodnie z opinią eksperta medycznego w schemacie R-CHOP dawkowanie jest następujące: rytuksymab 375 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m² i.v. dzień 1, prednizon 100 mg p.o. dni 1-5 (podobny sposób dawkowania został przedstawiony w publikacji *Warzocha et al.* [157], jednakże wg eksperta medycznego błędnie określono dawkowanie prednizonu na 100 mg/m² p.o.). W standardowym schemacie R-CVP w pierwszym dniu podaje się dożylnie rytuksymab 375 mg/m², cyklofosfamid 750 mg/m² i winkrystynę 1,4 mg/m², natomiast prednizon 40 mg/m² p.o. w dniach 1-5 [57, 125]. Wyżej wymienione schematy powinny być stosowane w odstępach 21-dniowych [57, 58, 125, 127], w liczbie od 4-8 cykli [92, 157]. Zdecydowano zatem o wyborze ww. schematów (R-CVP, R-CHOP) jako leczenia opcjonalnego w analizowanym wskazaniu (chłoniaki indolentne).

W chłoniakach agresywnych, za standard leczenia wg publikacji *Warzocha et al.* [157] oraz wytycznych postępowania klinicznego (m.in. PUO [159], NCCN [108], ESMO [153, 60]) uważa się immunochemioterapię R-CHOP. Schemat R-CHOP podaje się w w cyklu 21-28 dniowym [157]. Dawkowanie tego schematu wg eksperta medycznego jest następujące – rytuksymab 375 mg/m² i.v. dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m² dzień 1, prednizon 100 mg p.o. dni 1-5. Ponieważ leczenie NHL w Polsce opiera się na wyżej wymienionych wytycznych (NCCN, ESMO), za aktualną praktykę kliniczną (schematy najczęściej stosowane) a zarazem komparator dla schematu R-CNOP można uznać schemat **R-CHOP**.

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład wybranych technologii opcjonalnych została zamieszczona w załączniku 10.2

Tabela 44. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.

Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
chłoniaki indolentne R-FM¹ rytuksymab fludarabina mitoksantron cykl 21 dni, 4-8 cykli	R-CVP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 40 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1-5 ² cykl 21 dni, 4-8 cykli R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 100 mg <i>p.o.</i> dni 1-5 ² cykl 21 dni, 4-8 cykli	<ul style="list-style-type: none"> • istniejąca praktyka • opinia eksperta medycznego • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia
chłoniaki agresywne R-CNOP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, mitoksantron 10 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 50 mg/m ² <i>p.o.</i> dni 1-5 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	R-CHOP rytuksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, cyklofosfamid 750 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, doksorubicyna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, winkrystyna 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1, prednizon 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1-5 ² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli	<ul style="list-style-type: none"> • istniejąca praktyka • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia

¹ Nie odnaleziono informacji dotyczących dawkowania schematu R-FM. ³W przypadku schematów zawierających prednizon należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie – podanie prednizonu w dawce 100 mg *p.o.* jest równoważne podaniu 50 mg/m².

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [3] oraz wymagane kryteria formalno-prawne [154, 135].

3.1.3. Ostra białaczka nieлимfocytowa (szpikowa)

Leczenie indukujące

Wybór leczenia indukującego remisję w analizowanej populacji (>60 lat) zależy od wieku, stanu ogólnego oraz ryzyka cytogenetyczno-molekularnego. Ze względu na niezadowalające dotychczasowe wyniki leczenia chorzy powyżej 60. roku życia powinni być w miarę możliwości włączani do badań klinicznych. U pacjentów w wieku >75 lat oraz 60-75 lat z PS>2 należy rozważyć BSC [164]. Wg wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu indukującym remisję u starszych pacjentów stosuje się Ara-C 100-200 mg/m² *i.v.* przez 7 dni, z daunorubicyną w dawce 45-60 mg/m² *i.v.* (wg wytycznych NCCN maksymalna dawka daunorubicyny wynosi 90 mg/m²) lub idarubicyną 10 mg/m² *i.v.* przez 3 kolejne dni (standardowe leczenie w schemacie 3+7) [46, 107, 164]. Do innych schematów leczenia (znaczenie głównie paliatywne), rekomendowanych przez wytyczne należą:

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- niskie dawki Ara-C (20 mg/m² co 12 h s.c.) [20, 46, 107, 164],
- azacytydyna [107, 164],
- decytabina [107, 164].

Zgodnie opinią eksperta medycznego, obecnie w polskiej praktyce klinicznej w leczeniu indukującym AML u osób >60 r.ż. najczęściej stosuje się schemat DA: daunorubicyna 45 mg/m² i.v. dni 1-3, Ara-C 100 mg/m² i.v. dni 1-7, opcjonalnie skojarzony z kladrybiną (5 mg/m² i.v. dni 1-5). Należy mieć na uwadze, że leczenie indukujące u osób

starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek, zatem dawki substancji czynnych stosowane w ramach powyższego schematu w rzeczywistej praktyce klinicznej mogą być niższe niż wskazane [85].

Odpowiedni komparator dla schematu zawierającego mitoksantron w leczeniu indukującym stanowi więc

ww. leczenie skojarzone, które jest aktualną praktyką kliniczną.

Leczenie konsolidujące

Zgodnie z wytycznymi, podstawą leczenia konsolidującego w analizowanej grupie pacjentów (<60 r.ż) jest chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek Ara-C (3 g/m²) [46, 55, 164, 107]. Standardowe leczenie konsolidujące składa się z 1-4 cykli cytarabiny w dawce 3g/m² co 12 godzin, podawanych w 1, 3 i 5 dniu (z reguły 3-4 cykle) [46, 107, 164].

Powyższy schemat uznano za adekwatną technologię opcjonalną dla wybranego schematu z mitoksantronem w leczeniu konsolidującym pacjentów w wieku <60 lat.

Zdaniem panelu eksperów *European LeukemiaNet* liczba cykli oraz adekwatny schemat dawkowania Ara-C pozostają nadal kwestią otwartą [46]. Zatem autorzy niniejszej analizy dopuścili możliwość modyfikacji schematu dawkowania Ara-C w leczeniu konsolidującym (liczba cykli/ dni w których podawano lek).

Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład wybranych technologii opcjonalnych została zamieszczona w załączniku 10.2.

Tabela 45. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.

	Interwencja	Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
indukcja	MA¹ mitoksantron 12 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m ² i.v. dni 1-7	DA¹ daunorubicyna 45 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100 mg/m ² i.v. dni 1-7 ± kladrybina 5 mg/m ² i.v. dni 1-5	<ul style="list-style-type: none"> • istniejąca praktyka • opinia eksperta medycznego • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia
konsolidacja	HAM² HiDAC 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5	HiDAC² Ara-C 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1, 3 i 5	<ul style="list-style-type: none"> • refundowany • zgodny z polskimi i zagranicznymi wytycznymi leczenia

¹Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek [85]; w związku z tym założono możliwość włączenia badań, w których zastosowano zredukowane dawki leków ²Możliwość modyfikacji schematu dawkowania [46].

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [3] oraz wymagane kryteria formalno-prawne [154, 135].

3.1.4. Stwardnienie rozsiane

Według polskich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2012 roku opisane w opracowaniu Bartosik-Psujek 2012 [13]), mitoksantron stosowany jest u pacjentów z agresywną postacią stwardnienia rozsianego, którzy nie odpowiedzieli na leki pierwszej (interferon beta-1a, interferon beta-1b i octan glatirameru) lub drugiej linii (natalizumab (nie należy stosować u pacjentów z SPMS) oraz fingolimod).

Biorąc pod uwagę RRMS, według dostępnej literatury medycznej, mitoksantron jest stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie lekami immunomodulującymi, takimi jak interferon beta-1a i beta-1b oraz octan glatirameru [115]. Również w opinii eksperta AOTMiT u chorych z RRMS mitoksantron stosuje się w przypadku braku skuteczności leków I i II linii leczenia (czyli interferonu beta-1a i 1b, octanu glatirameru (I linia) oraz natalizumabu i fingolimodu (II linia)) [7]. Z kolei w przypadku SPMS nie ma obecnie leków refundowanych dla tego wskazania. W opinii Ministra Zdrowia, i w oparciu o informacje od konsultanta krajowego ds. neurologii, mitoksantron stanowi obecnie jedyny produkt leczniczy, który może być stosowany u chorych z SPMS.

Zgodnie z opinią Ministra Zdrowia, w leczeniu MS można stosować leki immunosupresyjne, takie jak mitoksantron, metotreksat czy azatiopryna, jednak tylko w szczególnych sytuacjach, zwykle u chorych z szybko postępującą chorobą i częstymi rzutami pomimo zastosowania leczenia immunomodulującego [114].

Na podstawie powyższych informacji, wytycznych, opinii oraz treści programów lekowych, autorzy niniejszego APD doszli do wniosku, że żaden z leków stosowanych jako I i II linia leczenia MS nie jest odpowiednim komparatorem dla mitoksantronu. Jako potencjalne komparatory poniżej rozważono leki o immunosupresyjnym mechanizmie działania: azatioprynę i metotreksat, a także placebo/BSC.

Mitoksantron według wskazania rejestracyjnego z ChPL [35] wskazany jest w przypadku leczenia chorych na RRMS oraz SPMS. W Polsce mitoksantron jest finansowany w ramach importu docelowego i znajduje się na liście substancji czynnych wchodzących w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium kraju (Katalog świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia).

Istotną wydaje się być informacja, że spośród leków immunosupresyjnych, stosowanych również w leczeniu MS, tj.: azatiopryna, cyklofosfamid, kladrybina, metotreksat, jedynie mitoksantron posiada rejestrację ze wskazań do leczenia stwardnienia rozsianego.

W przypadku polskich wytycznych (wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2012 roku [13]), jako lek trzeciej linii w leczeniu immunomodulującym MS wymieniony jest jedynie mitoksantron.

Azatiopryna jest stosowana w leczeniu MS od lat 60. jednakże dokładne efekty i wskazania do jej stosowania nadal pozostają niepewne – dostępne są jedynie niewielkie badania kliniczne, których rezultaty są niejednoznaczne. W przypadku metotreksatu, nie przeprowadzono, jak dotąd, badań klinicznych III fazy, które sprawdzałyby skuteczność leku w stwardnieniu rozsianym [162]. Dodatkowo, według wytycznych AAN nie wykazano rezultatów leczenia azatiopryną na progresję

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

niepełnosprawności u osób z MS [1]. Jak już wspomniano wcześniej, azatiopryna i metotreksat, pomimo faktu, że są dostępne w Polsce, nie posiadają w ChPL wskazania do stosowania w stwardnieniu rozсіяnym [25, 29]. Należy jednak wspomnieć że oba leki są refundowane we wskazaniach innych niż zarejestrowane. Metotreksat jest refundowany pozarejestacyjnie w przypadku chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL [170], z kolei azatiopryna jest refundowana pozarejestacyjnie w przypadku: nieswoistego zapalenia jelit innego niż o podłożu autoimmunologicznym (u dzieci do 18 roku życia), nefropatii IgA o podłożu autoimmunizacyjnym (u dzieci do 18 roku życia), zapalenia naczyń innego niż o podłożu autoimmunizacyjnym (u dzieci do 18 roku życia), chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, stanów po wybranych przeszczepach, sarkoidozy, a także wybranych chorób płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL [170].

Autorzy niniejszej analizy problemu decyzyjnego wykluczyli z listy potencjalnych komparatorów azatioprynę oraz metotreksat, bazując na polskich i zagranicznych wytycznych, statusie refundacyjnym, zarejestrowanych wskazaniach oraz dostępności randomizowanych badań klinicznych oceniających interwencje.

Na tej podstawie można wywnioskować, że **najbardziej odpowiednim komparatorem dla mitoksantronu w leczeniu MS jest placebo/best supportive care**. Powyższy wybór jest uzasadniony również ze względu na dostępność randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję i wybrany komparator.

Tabela 46. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem.

Komparator	Uzasadnienie wyboru komparatora
naturalny przebieg choroby (placebo/best supportive care)	<ul style="list-style-type: none"> tania opcja (<i>best supportive care</i>) opcja stosowana w analizowanym wskazaniu w praktyce klinicznej identyczna droga podania (iniekcje podskórne) brak adekwatnego aktywnego leczenia alternatywnego możliwość przeprowadzenia wiarygodnego, bezpośredniego porównania z wnioskowaną interwencją, na podstawie opublikowanych, randomizowanych badań klinicznych

Powyższy wybór spełnia zalecenia wytycznych HTA (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, naturalny przebieg choroby) [3]. Kryteria formalno-prawne [154, 135] są również spełnione.

Naturalny przebieg choroby (*best supportive care*)

Naturalny przebieg choroby jest związany z zastosowaniem tzw. *best supportive care*, który obejmuje leczenie zaostrzeń (rzutów) choroby oraz leczenie objawowe.

W okresie rzutów choroby (zaostrzenia) stosuje się steroidy tj. metyloprednizolon, czy prednizon przez okres od 5 do 7 dni. Natomiast na leczenie objawowe składa się terapia mająca na celu uniknięcie takich komplikacji jak spastyczność, zmęczenie, zaburzenia czynności dróg moczowych, ból, depresja oraz zaburzenia poznawcze.

W Polsce opublikowane w 2013 roku standardy postępowania skupiają się na leczeniu spastyczności, która jest jednym z czynników najbardziej obniżających jakość życia u pacjentów z MS oraz istotnym w rozwoju innych objawów tj. zaburzenia chodzenia, ból, zaburzenia czynności dolnych dróg moczowych i zaburzenia snu. Stosowane do tej pory leki w leczeniu spastyczności i innych objawów

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

mają umiarkowaną skuteczność i wymagają stosowania politerapii. W leczeniu spastyczności i zależnych od niej objawów u pacjentów z MS wskazywany jest preparat zawierający kanabinoidy o udowodnionym działaniu. Jest on jedynym preparatem, który nie obniża napięcia mięśniowego [12].

3.2. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [135] w załączniku 10.3 przedstawiono aktualny stan finansowania interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce. Ze względu na fakt, iż we wskazaniach onkologicznych liczba substancji czynnych stosowanych i refundowanych w populacji docelowej jest duża zdecydowano o uwzględnieniu jedynie tych wchodzących w skład schematów chemioterapeutycznych uznanych w niniejszej analizie za interwencję alternatywną.

4. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [3], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w polskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA.

4.1. Choroby nowotworowe

Zgodnie z zaleceniami EMA opublikowanymi w 2013 roku, dotyczącymi ewaluacji efektywności leków antynowotworowych, ocenie powinno podlegać bezpieczeństwo terapii, przeżywalność chorych i progresja choroby. Rekomendowanymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi są odsetek wyleczeń (*cure rate*), całkowite przeżycie (OS, ang. *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*). Jeśli PFS/DFS został wybrany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, OS powinien być uwzględniony jako drugorzędowy i *vice versa*. Niektórych przypadkach, odpowiednim jest wybranie jako pierwszorzędowego punktu końcowego czasu do progresji (TTP, ang. *time to progression*) i czas do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego, jako drugorzędowy punkt końcowy powinna być rozważona obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*) oraz stabilizacja wzrostu guza w perspektywie czasowej trzech i sześciu miesięcy [52].

Wg FDA efektywność interwencji stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych może być oceniana przy pomocy punktów końcowych dotyczących m.in. przeżycia całkowitego oraz parametrów związanych z pomiarami masy guza. Za najodpowiedniejszy punkt końcowy, oceniany w badaniach randomizowanych FDA uznaje przeżycie całkowite – udokumentowane datą śmierci chorego i nie obarczone błędem systematycznym. Przeżycie wolne od choroby, odsetek obiektywnych odpowiedzi, odpowiedź całkowita (CR, ang. *complete response*), TTP i PFS również mogą być potencjalnymi punktami końcowymi. Organizacja nie zaleca stosowania TTF jako punktu końcowego z uwagi na jego złożoność i brak możliwości oddzielenia skuteczności interwencji od jej efektów toksycznych. Za istotne klinicznie punkty końcowe FDA uznaje także te oceniane przez pacjenta (ang. *patient reported*

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

outcomes), które odpowiadają odniesionej korzyści klinicznej z perspektywy chorego. Brak jednak zwalidowanych instrumentów oceniających ten punkt końcowy, ponadto jego zastosowania wymaga zaślepienia badania [54].

Zarówno EMA, jak i inni badacze podkreślają, że przeżycie całkowite uważane jest za złoty standard w odniesieniu do oceny korzyści klinicznej ze stosowania danej terapii przeciwnowotworowej [52, 54]. OS jest najbardziej wiarygodnym i preferowanym przez badaczy punktem końcowym [50].

Mając na uwadze specyfikę choroby, powyższe wytyczne oraz dostępność danych we włączonych badaniach zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

- przeżycie całkowite,
- odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja),
- czas do progresji choroby,
- czas trwania odpowiedzi,
- czas do niepowodzenia leczenia;
- bezpieczeństwo terapii.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4.2. Stwardnienie rozsiane

Zgodnie z wytycznymi EMA zawartymi w dokumencie EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2 [65], jako pierwszorzędowe punkty końcowe w stwardnieniu rozsianym, rozpatrywane powinny być: zapobieganie lub opóźnianie progresji choroby; punkty końcowe związane z rzutami: roczny wskaźnik rzutów (ARR) oraz czas do wystąpienia rzutu. Jeżeli pierwszorzędowy punkt końcowy jest związany z rzutami, kluczowym ocenianym drugorzędowym punktem końcowym powinna być progresja choroby. Jako drugorzędowe punkty końcowe, oceniane powinny być: niepełnosprawność (jeżeli nie jest pierwszorzędowym punktem końcowym); aktywność rzutowa (jeżeli nie jest pierwszorzędowym punktem końcowym), w tym: czas do wystąpienia rzutu, roczny wskaźnik rzutów, częstość występowania rzutów umiarkowanych i ciężkich, odsetki pacjentów wolnych od rzutów w określonym czasie, odsetki pacjentów z rzutami wymagającymi zastosowania dodatkowej terapii; parametry MRI; brak aktywnej choroby; inne parametry związane z oceną niepełnosprawności (m.in. skale oceniające stan neurologiczny, skale związane z oceną zmęczenia pacjenta); inne zmiany zaobserwowane przez lekarza lub pacjenta.

Zgodnie z wytycznymi EMA nie wykazano wystarczająco silnej korelacji pomiędzy wynikami rezonansu magnetycznego, a klinicznie istotnymi efektami zdrowotnymi (*pivotal studies*). Zmiany w obrazie MRI mogą być stosowane jedynie w badaniach wstępnych, jako pierwsze wskaźniki skuteczności klinicznej produktów leczniczych [65]. Mimo tego, autorzy niniejszego przeglądu zdecydowali się na przedstawienie wyników dla takich punktów końcowych jak nowe oraz powiększające się zmiany w obrazie T2-zależnym, które są skorelowane z ryzykiem rzutu choroby, ale również mogą być wskaźnikiem progresji choroby. Ocena stopnia zaawansowania choroby za pomocą badania MRI pozwoli na dokładniejsze przedstawienie skuteczności ocenianej interwencji.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Mając na uwadze cytowane powyżej dane literaturowe oraz dostępność danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej, w której stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano następujące punkty końcowe:

- progresja niepełnosprawności: potwierdzona progresja niepełnosprawności, progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (AI), stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS);
- aktywność rzutowa: ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu, niewystąpienie rzutu, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami;
- zmiany w obrazie MRI: nowe zmiany w obrazie MRI, zwiększenie zmian w obrazie MRI;
- bezpieczeństwo: przerwanie badania/leczenia przez pacjentów, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, parametry laboratoryjne i życiowe.

Efektywność kliniczną oceniano w okresie obserwacji wynoszącym minimalnie 6 miesięcy do 2-3 lat. Okresy obserwacji w analizowanych badaniach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanych leków, jak również zgodne z zaleceniami EMA [65].

5. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeгляdu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [3], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*).

Włączeniu do przeгляdu systematycznego podlegały zarówno badania opublikowane, jak i niepublikowane – te ostatnie pod warunkiem uzyskania dostępu do opublikowanej wersji pełnotekstowej natomiast za wystarczające źródła nie uznawano abstraktów, plakatów, posterów konferencyjnych (ze względu na niemożliwość do przeprowadzenia ocenę wiarygodności tego typu doniesień), ani nierecenzowanych wyników na stronie www.clinicaltrials.gov.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Mitoxantron-Ebewe®,
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL.

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® przedstawiono w tabelach poniżej.

6.1. Przerzutowy rak piersi

Tabela 47. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).

Kryteria włączenia					
Populacja (wskazanie)	pacjenci z przerzutowym rakiem piersi				
Interwencja	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NC</th> <th>CNF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mitoksantron 10-12 mg/m² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</td> <td>cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</td> </tr> </tbody> </table>	NC	CNF	mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni
NC	CNF				
mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 mitoksantron 10-12 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni				
Komparatory	<table border="1"> <thead> <tr> <th>AC</th> <th>CAF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>doksorubicyna 60 mg/m² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</td> <td>cyklofosfamid 500 mg/m² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m² i.v. dzień 1 cykl 21 dni</td> </tr> </tbody> </table>	AC	CAF	doksorubicyna 60 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni
AC	CAF				
doksorubicyna 60 mg/m ² i.v. dzień 1 cyklofosfamid 600 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni	cyklofosfamid 500 mg/m ² i.v. dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. dzień 1 5-fluorouracyl 500 mg/m ² i.v. dzień 1 cykl 21 dni				
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja), • czas do progresji choroby • czas trwania odpowiedzi • czas do niepowodzenia leczenia • bezpieczeństwo terapii 				
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)				

6.2. Chłoniaki nieziarnicze

Tabela 48. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	pacjenci z chłoniakami indolentnymi (FL, MZL) w stopniu zaawansowania II <i>bulky</i> , III i IV wg Ann Arbor
Interwencja	pacjenci z chłoniakami agresywnymi (DLBCL, MCL, PTCL-NOS) w stopniu zaawansowania II <i>bulky</i> , III i IV wg Ann Arbor
Interwencja	<p>R-FM¹ rytuksymab fludarabina mitoksantron cykl 21 dni, 4-8 cykli</p> <p>R-CNOP rytuksymab 375 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m² <i>i.v.</i> dzień1 mitoksantron 10 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m² <i>i.v.</i> dzień1 prednizon 50 mg/m² <i>p.o.</i> dni 1-5² cykl 21-28 dni, 6-8 cykli</p>
Komparatory	<p>R-CVP rytuksymab 375 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 40 mg/m² <i>p.o.</i> dni 1-5 cykl 21 dni, 4-8 cykli</p> <p>R-CHOP rytuksymab 375 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 cyklofosfamid 750 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 doksorubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 winkrystyna 1,4 mg/m² <i>i.v.</i> dzień 1 prednizon 100 mg <i>p.o.</i> dni 1-5² cykl 21 dni, 4-8 cykli</p> <p>R-CHOP rytuksymab 375 mg/m² <i>i.v.</i> dzień1 cyklofosfamid 750 mg/m² <i>i.v.</i> dzień1 doksorubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i> dzień1 winkrystyna 1,4 mg/m² <i>i.v.</i> dzień1 prednizon 100 mg <i>p.o.</i> dni1-5² cykl 21-28-dni, 6-8 cykli</p>
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja) • czas do progresji choroby • czas trwania odpowiedzi • czas do niepowodzenia leczenia • bezpieczeństwo terapii
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)

¹ Nie odnaleziono informacji dotyczących dawkowania schematu R-FM. ²W przypadku schematów zawierających prednizon należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie – podanie prednizonu w dawce 100 mg *p.o.* jest równoważne podaniu 50 mg/m².

6.3. Ostra białaczka nieлимfocytowa (szpikowa)

Tabela 49. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia			
Populacja (wskazanie)	pacjenci z AML w wieku >60 r.ż.		pacjenci z AML w wieku <60 r.ż.
Interwencja	indukcja	MA¹ mitoksantron 12 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100-200 mg/m ² i.v. dni 1-7	HAM² HiDAC 3g/m ² i.v. co 12 h dni 1-3 mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5
Komparatory		DA¹ daunorubicyna 45 mg/m ² i.v. dni 1-3 Ara-C 100 mg/m ² i.v. dni 1-7 ± kladrybina 5mg/m ² i.v. dni 1-5	
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite • odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby, progresja) • czas do progresji choroby • czas trwania odpowiedzi • bezpieczeństwo terapii 		
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)		

¹Leczenie indukujące u osób starszych jest w dużym stopniu zindywidualizowane i może wymagać dostosowania dawek [85]; w związku z tym założono możliwość włączenia badań, w których zastosowano zredukowane dawki ww. leków. ²Możliwość modyfikacji schematu dawkowania [46].

6.4. Stwardnienie rozsiane

Tabela 50. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	pacjenci z wtórnie postępującą (SPMS) lub nawracająco-ustępującą (RRMS) postacią stwardnienia rozsianego
Interwencja	mitoksantron w dawce 12 mg/m ² i.v. podawany co 3 miesiące
Komparatory	naturalny przebieg choroby (placebo/ <i>best supportive care</i>)
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> • progresja niepełnosprawności: potwierdzona progresja niepełnosprawności, progresja niepełnosprawności związana ze stosowaniem wózka inwalidzkiego, punkty w skali EDSS, wskaźnik sprawności chodu (AI), stan neurologiczny oceniany w standaryzowanym badaniu neurologicznym (SNS) • aktywność rzutowa: ARR - roczny wskaźnik rzutów, czas do wystąpienia pierwszego leczonego rzutu, niewystąpienie rzutu, liczba rzutów leczonych kortykosteroidami • zmiany w obrazie MRI: nowe zmiany w obrazie MRI, zwiększenie zmian w obrazie MRI, • bezpieczeństwo
Typ badań	badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT)

7. PIŚMIENNICTWO

1. AAN, Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58: 169-178.
2. ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. ABN 2009, http://www.mstrust.org.uk/competencies/downloads/abn_ms_guidelines_2009_final.pdf (dostęp 01.03.2015)
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
4. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008;71:129-135.
5. Alvarez López I, de la Haba Rodríguez J, Ruiz Simón A et al. SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2010;12(11):719-23.
6. Analiza problemu decyzyjnego „Bendamustyna w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”. MAHTA, 2012, http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/118/AW/118_AW_AP_OT_4351_29_Levact_NHL_po_wolne_2013.02.14.pdf (dostęp 19.05.2015).
7. Analiza weryfikacyjna AOTMiT Nr: AOTM-OT-4351-30/2014; [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_\[fumaran_dimetylu\]_2014.11.20.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/228/AWA/228_AWA_OT_4351_30_Tecfidera_[fumaran_dimetylu]_2014.11.20.pdf) (dostęp 30.04.2015)
8. Barkhof F. T1 hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: effect of interferon beta-1b treatment. *Brain.* 2001; 124: 1396-1402.
9. Barnas E, Skręt A, Skręt-Magierło J, Sobolewski M. Jakość życia kobiet z chorobą nowotworową piersi. *Przegląd Menopauzalny* 2009;1:15-19.
10. Barosi G, Carella A, Lazzarino M et al. Management of nodal indolent (non marginal-zone) non-Hodgkin's lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2005;90(9):1236-57.
11. Barosi G, Carella A, Lazzarino M, Marchetti M, Martelli M, Rambaldi A, Tarella C, Vitolo U, Zinzani PL, Tura S; Italian Society of Hematology; Italian Society of Experimental Hematology; Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Management of nodal diffuse large B-cell lymphomas: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2006;91(1):96-103.
12. Bartosik-Psujek H, Malec-Milewska M, Berkowicz T, Jędrzejewski B, Radziszewski P, Selmaj K. Standardy postępowania w nowoczesnym leczeniu objawowym w stwardnieniu rozsianym. Zalecenia ekspertów. *ER Medical* 2013:1-19.
13. Bartosik-Psujek H. Algorytmy diagnostyczne I kryteria kwalifikacji do leczenia immunomodulacyjnego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012; 8 (2): 76-83.
14. Bassig BA, Lan Q, Rothman N, Zhang Y, Zheng T. Current understanding of lifestyle and environmental factors and risk of non-hodgkin lymphoma: an epidemiological update. *J Cancer Epidemiol.* 2012;2012:978930.
15. Belgian Health Care Knowledge Centre. Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE Report 143, KCE 2013. https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_143_Breast_cancer_0.pdf (dostęp 02.04.2015)
16. Belniak E, Bartosik-Psujek H. Stwardnienie rozsiane. Trudne pytania i trudne odpowiedzi. *I-Medica* 2010; 7-50.
17. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al. Central European Cooperative Oncology Group (CECOG). Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1771-85.

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

18. Białaczka szpikowa (C92). <http://onkologia.org.pl/bialaczka-szpikowa-c92/> (dostęp 30.03.2015).
19. Bonek R, Maciejek Z. Naturalny przebieg stwardnienia rozsianego. *Aktualn Neurol* 2009; 9(2): 116-125.
20. British Committee for Standards in Haematology, Milligan DW, Grimwade D et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol.* 2006;135(4):450-74.
21. Broła W, Kasprzyk M, Fudala M, Opara J. Opieka paliatywna nad pacjentami ze stwardnieniem rozsianym. *Medycyna Paliatywna* 2013; 5(2): 41-47.
22. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L et al. ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
23. Cepuch G, Dębska G, Broczuch E. Lęk i jakość życia młodzieży z białaczką i chłoniakami – doniesienia wstępne. *Psychoonkologia* 2010;2:48-54.
24. Chacón RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12 Suppl 2:S3.
25. Charakterystyka produktu Leczniczego Azathioprine vis®.
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Biodribin®.
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cytarabina Accord®.
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe®.
29. Charakterystyka produktu leczniczego Ebetrexat®.
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®.
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®.
32. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludarabine-Teva®.
33. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil-Ebewe®.
34. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mabthera®.
35. Charakterystyka produktu leczniczego Mitoxantron Ebewe®.
36. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristin-Richter®.
37. Chen Y, Xiang Z, Li H, Yang N, Zhang H. P53 gene mutations in non-Hodgkin's lymphoma. *J Tongji Med Univ.* 1999;19(1):27-30.
38. Chłoniak nie-Hodgkina (C82-C85). <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> (dostęp 9.04.2015).
39. Cieślik A, Lelonek B. Ocena jakości życia pacjentów hospitalizowanych z powodu białaczek. *Studia medyczne* 2011;24(4):53-60.
40. De Walden-Gałuszko K (red.), Majkowicz M (red.). *Jakość życia w chorobie nowotworowej.* Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994. <https://drive.google.com/file/d/0B7yVFTzyp1zU2FESIR5N1ZZdXM/edit?pli=1> (dostęp 12.03.2015).
41. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mount Sinai Journal of Medicine.* 2011; 78: 161-175.
42. DGN/KKMMS 2014, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS, Online version, Stand: 23.04.2014
43. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf (dostęp 2.03.2015).
44. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2012 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Biul2012net.pdf> (dostęp 2.03.2015).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

45. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Wskaźniki przeżyć chorych na nowotwory złośliwe w Polsce zdiagnozowanych w latach 2000-2002. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Przezycia_Polska.pdf (dostęp 2.03.2015).
46. Döhner H, Estey EH, Amadori S et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
47. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii83-92.
48. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii76-82.
49. Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013 ;24(4):857-77.
50. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J*. 2009;15(5):401-5.
51. Dyczka J. Systemowe leczenie rozlanego raka piersi bez nadekspresji HER2. *Curr. Gynecol. Oncol*. 2011; 9(4):238-244.
52. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf (dostęp 05.03.2015)
53. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006;368(9550):1894-907.
54. FDA. Guidelines for Industry Clinical Trials Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (dostęp 05.03.2015)
55. Fey M, Dreyling M. ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:100-1.
56. Fitzner D., Simons M. Chronic progressive Multiple Sclerosis – pathogenesis of neurodegeneration and therapeutic strategies. *Current Neuropharmacology*. 2010; 8: 305-315.
57. Follicular lymphoma (non-Hodgkin Lymphoma) treatment protocols, <http://emedicine.medscape.com/article/2005999-overview> (dostęp 19.05.2015).
58. Follicular Lymphoma. Union for International Cancer Control. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines, 2014 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/FollicularLymphoma.pdf (dostęp 19.05.2015).
59. Gajewski P, Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika 2010 – Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna 2010* (dostęp do wersji drukowanej).
60. Ghielmini M, Vitolo U, Kimby E, Montoto S, Walewski J, Pfreundschuh M, Federico M, Hoskin P, McNamara C, Caligaris-Cappio F, Stilgenbauer S, Marcus R, Trneny M, Dreger P, Montserrat E, Dreyling M; Panel Members of the 1st ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Ann Oncol*. 2013 Mar;24(3):561-76.
61. Gil L, Komarnicki M. Nowe metody farmakoterapii ostrej białaczki szpikowej. *Współczesna Onkologia* 2007;11(4):181-185.
62. Giovannoni G. Management of secondary-progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2004; 18(10): 653-669.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

63. Glińska J, Adamska E, Brosowska B, Lewandowska M. Problemy fizyczne chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej a wsparcie społeczne ze strony personelu pielęgniarskiego. *Nursing Topics* 2009;17(3): 190–198.
64. Goldman M.D. New development In the treatment and management of multiple sclerosis. *Journal of Managed Care Medicine*. 2014; 17(20): 26-30.
65. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). London 26 March 2015. EMA/CHMP/771815/2011, Rev. 2
66. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: advances in diagnosis and classification. *Int J Lab Hematol*. 2013 ;35(3):358-66.
67. Hawker K. Progressive multiple sclerosis: Characteristics and management. *Neurol Clin*. 2011; 29: 423-434.
68. How is non-Hodgkin lymphoma staged? <http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-staging> (dostęp 15.05.2015).
69. <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp 25.05.2015).
70. <http://www.cadth.ca> (dostęp 25.05.2015).
71. <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acute/myeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-key-statistics> (dostęp 31.03.2015).
72. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/leukaemia-aml/incidence/#By> (dostęp 31.03.2015)
73. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil (dostęp 25.05.2015).
74. <http://www.health.gov.au/> (dostęp 25.05.2015).
75. <http://www.nice.org.uk> (dostęp 25.05.2015).
76. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp 25.05.2015).
77. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (dostęp 25.05.2015).
78. Humańska MA, Śnieg P, Rezmerska L, Haor B, Głowacka M, Felsmann M, Ponczek D, Kurowska K, Pluta A, Czarnecki D. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane. *Pielęgniarstwo neurologiczne i Neurochirurgiczne* 2013; 2(5): 188-194.
79. Janssens PJ, Vandeloo M. Rak piersi – bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. *Nowotwory. Journal of Oncology* 2009;59(3):159-167.
80. Jassem J (red), Krzakowski M (red). Rak piersi. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf (dostęp 24.03.2015).
81. Jaśkiewicz J, Pieńkowski T. Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka. *Przew Lek* 2000;6:47-53.
82. Kalinka-Warzocha E, Lech-Marańda E. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem u chorych na chłoniaka grudkowego w pierwszej i kolejnej remisji choroby. *Hematologia* 2012;3(4):343-354.
83. Kalinka-Warzocha E. Chłoniak strefy brzożnej. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_strefy.pdf (dostęp 9.04.2015).
84. Karczmarek-Borowska B. Czynniki prognostyczne i predykcyjne dla raka piersi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2009;4:350-355.
85. Kata D, Kyrzc-Krzemień S. Ostra białaczka szpikowa – współczesne poglądy na patogenezę, postępowanie diagnostyczne, klasyfikację, stratyfikację prognostyczną i leczenie. *Postępy Nauk Medycznych* 2011;7:601-609.
86. Kornafel J. Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011. http://eu.cmkp.edu.pl/css_bart/dok_eu/Rak%20piersi%20A-II.pdf (dostęp 02.04.2015).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

87. Krzakowski M (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Borgis, Warszawa 2006.
 88. Krzyżak M, Maślach D, Juczevska M et al. Differences In breast cancer incidence and stage distribution between Urban and rural female population in podlaskie voivodship, Poland in years 2001-2002. *Ann Agric Environ Med* 2010;17:159-162.
 89. Kułakowska A, Bartosik-Psujek H, Hożejowski R et al. Selected aspects of the epidemiology of multiple sclerosis In Poland – a multicentre pilot study. *Neurologia I Neurochirurgia Polska*. 2010; 44(5): 443-452.
 90. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis and expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
 91. Kwolek A, Podgórska J, Rykała J. Doświadczenia własne w rehabilitacji osób ze stwardnieniem rozsianym. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego* 2010; 2: 213-220.
 92. Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_książka_2_chloniak_grudkowy.pdf (dostęp 9.04.2015).
 93. Leczenie systemowe, <http://onkologia.mp.pl/leczenie/show.html?id=84482> (dostęp 25.05.2015)
 94. Loleit V, Biberacher V, Hemmer B. Current and Future Therapies Targeting the Immune System in Multiple Sclerosis. *Curr Pharm Biotechno*. 2014; 15:000-000
 95. Loma I, Heyman R. Multiple sclerosis:pathogenesis and treatment. *Current Neuropharmacology* 2011; 9:409-416.
 96. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. The 2014 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278-286.
 97. Lymphoma Forum of Ireland. Guidelines on diagnosis and treatment malignant lymphomas. 2nd Edition, 2010. <http://haematologyireland.org/meetings/documents/lymphoma-guidelinesondiagnosisandtreatmentofmalignantlymphomas.pdf> (dostęp 13.04.2015)
 98. Maciejek Z, Wawrzyniak S. Objawy kliniczne i przebieg choroby, rozdział 5 w: *Przebieg naturalny stwardnienia rozsianego*. Wyd. Czelej 2011; s. 59-67.
 99. Maciejek Z. Diagnostyka stwardnienia rozsianego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2005; 3: 209-217.
 100. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001, 50, 121-127.
 101. McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH); British Society for Haematology Committee. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(4):446-67.
-
103. Młodzikowska-Albrecht J, Steinborn B. Leczenie immunomodulujące stwardnienia rozsianego o wczesnym początku. *Neurologia Dziecięca* 2005; 14(28): 51-58.
 104. Montalban X., Tintore M., Swanton J., et al.:MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2010, 74, 427-434.
 105. MS Coalition. The Use of Disease-Modifying Therapies In Multiple Sclerosis: Principles and Current Evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition 2014, http://www.nationalmssociety.org/getmedia/5ca284d3-fc7c-4ba5-b005-ab537d495c3c/DMT_Consensus_MS_Coalition_color (dostęp 01.03.2015).
 106. National Institute for Health and Clinical Excellence. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment (update). Clinical guideline 81. NICE 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/guidance-advanced-breast-cancer-update-pdf> (dostęp 02.04.2015).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

107. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Acute Myeloid Leukemia. Version 1.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf (dostęp 27.03.2015).
108. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's lymphomas. Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf (dostęp 13.04.2015).
109. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast cancer. Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (dostęp 29.03.2015).
110. NICE 2002. Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis. NICE technology appraisal guidance 32. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta32/resources/guidance-beta-interferon-and-glatiramer-acetate-for-the-treatment-of-multiple-sclerosis-pdf> (dostęp 01.03.2015]
111. NICE 2014. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. NICE clinical guideline 186. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/resources/guidance-multiple-sclerosis-pdf> (dostęp 19.03.2015).
112. Nowotwory piersi u kobiet (C50). <http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/#r> (dostęp 02.04.2015).
113. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.9).
114. Odpowiedź podsekretarza stanu w Ministerstwie Zdrowia - z upoważnienia ministra - na zapytanie nr 5655 w sprawie leków i programów lekowych dostępnych dla osób chorych na stwardnienie rozsiane; <http://www.sejm.gov.pl/Sejm7.nsf/InterpelacjaTresc.xsp?key=7B40E939> (dostęp 30.04.15)
115. Pastuszek Ż, Ocena Skuteczności i bezpieczeństwa leczenia mitoksantronem chorych na stwardnienie rozsiane; streszczenie rozprawy doktorskiej, http://www.wim.mil.pl/images/Nauka/Przewody/ZPastuszek/Streszczenieanna_Pastuszek.pdf (dostęp 21.04.2015)
116. Pettengell R, Donati C, Hoskin P et al. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol.* 2008;19(3):570-6.
117. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
118. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego Oddział Dolnośląski, <http://www.wroclaw.ptsr.org.pl/?cat=31>
119. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego. http://www.ptsr.org.pl/pl/stwardnienie_rozsiane,sm_w_liczbach,107.asp (dostęp 19.03.2015).]
120. Potemkowski A. Stwardnienie rozsiane w świecie i w Polsce – ocena epidemiologiczna. *Aktual Neurol* 2009; 9 (2): 91-97.
121. Princess Margaret Cancer Centre (UHN) clinical practice guidelines. Lymphomas. Indolent lymphomas, 2013. http://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health_Professionals/Programs_Departments/Lymphoma_Myeloma/Documents/CPG_Lymphoma_IndolentLymphomas.pdf (dostęp 13.04.2015).
122. Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, https://www.nfz-lodz.pl/attachments/3378_Leczenie%20stwardnienia%20rozsianego.pdf (dostęp 09.03.2015).
123. Program lekowy: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G 35)”, <http://www.2013.sportalog.pl/uploads/images/pliki/b.46.pdf> (dostęp 09.03.2015).
124. Prohorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_klasyfikacja.pdf (dostęp 24.03.2015)

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

125. Protokół badania klinicznego R-CVP/R-CHOP, http://www.sarcoma.pl/pliki/Badania_kliniczne/ProtokolPLRG4wersja36aktualna220408.pdf (dostęp 19.05.2015).
126. Puchalska M, Sierko E, Sokół M, Wojtukiewicz MZ. Jakość życia chorych na raka piersi poddanych chemioterapii prowadzonej w warunkach szpitalnych. *Problemy Pielęgniarstwa* 2011;19(3):341-347.
127. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. R-CVP, http://www.ihit.waw.pl/r-cvp_terapia_skojarzona.html (dostęp 19.05.2015).
128. Radecka B, Dziadziuszko R, Drosik K, Dedyk-Drosik B, Szwiec M, Szutowicz E, Jassem J. Czynniki warunkujące lokalizację nawrotu raka piersi po pierwotnej mastektomii. *Journal of Oncology* 2007;57(6):669-676
129. Raport AOTM 2011, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-85-2011-stwardnienie_rozsiane/OT-431_TPZ_leczenie_SM.pdf (dostęp 19.03. 2015).
130. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Sprycel (dazatynib) we wskazaniu ostra białaczka szpikowa. AOTM 2013 http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/231/RPT/231_RPT_OT_431_31_Sprycel_AML_2013.10.18.pdf (dostęp 19.05.2015).
131. Rio J, Comabella M, Montalban X. Multiple sclerosis: current treatment algorithms. *Current Opinion in Neurology* 2011; 24: 230-237.
132. Robak T, Wierzbowska A. Current and emerging therapies for acute myeloid leukemia. *Clinical Therapeutics* 2009;31:2349-2370.
133. Rommer PS, Stuve O. Management of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Prophylactic Treatment – Past, Present, and Future Aspects. *Current Treatment Options in Neurology* 2013; 15: 241-258.
134. Rosiak K, Zagożdżon P. Czynniki środowiskowe w epidemiologii stwardnienia rozsianego. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93 (4): 627-631.
135. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
136. Sadovnick AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology* 1988; 38: 990-991.
137. Sawczuk-Chabin J, Centkowski P, Biliński P, Warzocha K. Epidemiologia nieziarnicznych chłoniaków złośliwych. *Acta Haematologica Polonica* 2004;35(2):131-144.
138. Seferyńska I, Biliński P. Warzocha K. Epidemiologia ostrych białaczek. *Acta Haematologica Polonica* 2005;36(3):169-281.
139. Seferyńska I, Warzocha K. Raport z rejestru zachorowań na ostre białaczki u osób dorosłych w Polsce w latach 2004–2010 prowadzonego przez Instytut Hematologii i Transfuzjologii w imieniu Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG). *Hematologia* 2014;5(2):162-172.
140. Seferyńska I, Orłowska E, Ejduk A et al. Epidemiologia zachorowań na ostre białaczki u ludzi dorosłych w Polsce w latach 2004-2006. *Postępy Nauk Medycznych* 2007;7-8/:268-27.
141. Selmaj K. Epidemiologia Stwardnienie rozsiane Selmaj K. Termedia Wydawnictwo Medyczne Poznań 2006; 10-16.
142. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. *F1000Prime Rep.* 2014;6:96.
143. Siger M. Znaczenie badania rezonansu magnetycznego w stwardnieniu rozsianym. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2008; 4, supl. A: 68-69.
144. Smaga A, Mikulowska M, Komorowska A et al. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa 2014 http://www.sequence.pl/fileadmin/Sequence_Raport_Rak_piersi_w_Polsce_leczenie_to_inwestycja.pdf (dostęp 02.04.2015).

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoksantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

145. Soucek P. Role of genetic factors in development and progression of non-Hodgkin's lymphomas. *Cent Eur J Public Health*. 2001;9(2):74-8.
146. Stasiołek M, Mycko M, Selmaj K. Patogeneza stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1(3): 92-98.
147. Szadowska-Szlachetka ZC, Stanisławek A, Kochaniuk H et al. Występowanie objawów depresji mierzonych skalą Becka u kobiet po mastektomii i po rekonstrukcji piersi w odniesieniu do oceny jakości życia. *Przegląd Menopauzalny* 2013;17(4):293-299.
148. Szczeklik A (red.). *Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
149. Szwed M. Mitoksantron – antybiotyk antrachinonowy o aktywności przeciwnowotworowej stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. *Postępy Hig Med*. Dośw 2014; 68:198-208.
150. Świątoniowski G. Paliatywna chemioterapia raka piersi, <http://forumzdrowia.pl/id,403,art,431,ptitle,paliatywna-chemioterapia-raka-piersi.htm> (dostęp 20.05.2015)
151. The North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. Results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004; 63: 1788-1795.
152. The Royal Australian College of General Practitioners, Tsang B, Macdonell R. 2011. <http://www.racgp.org.au/download/documents/AFP/2011/December/201112tsang.pdf> (dostęp 19.03. 2015).
153. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, da Silva MG, Shpilberg O, André M, Pfreundschuh M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii78-82.
154. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
155. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
156. Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczą W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniak_z_kom_plaszcz.pdf (dostęp 9.04.2015).
157. Warzocha K, Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezłośliwych. *Postępy nauk medycznych* 2011;7:567-576.
158. Warzocha K. Chłoniaki indolentne. *Acta Haematologica Polonica* 2009;40(2):145-158.
159. Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlaneB.pdf (dostęp 9.04.2015).
160. Warzocha K. Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK. W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_nowotw_z_dojrzalych_kom_T.pdf (dostęp 9.04.2015).
161. Wencel – Warot A. Występowanie przeciwciał wiążących interferony beta u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych immunomodulacyjnie. Praca na stopień doktora nauk medycznych z Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Poznań. 2011.
162. Wicha W, Zaborski J. Zastosowanie cytostatyków w stwardnieniu rozsianym – powrót do przeszłości? *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2005; 1: 33-41.
163. Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, Gold R, Hartung H-P, Hohlfeld R. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J. Neurol*. 2008; 225:1449-1463.
164. Wierzbowska A. Ostra białaczka szpikowa W: Krzakowski M (red), Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_ostra_bial_szpikowa.pdf (dostęp 24.03.2015).
165. Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(2): 225-240.
166. World Health Organization. Guidelines for management of breast cancer. WHO 2006. <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf> (dostęp 02.04.2015).
167. Wytyczne National Multiple Sclerosis Society (NMSS) 2008, http://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSNationalFiles/Brochures/ExpOp_Consensus.pdf [data ostatniego dostępu: marzec 2015]
168. Wznowy i przerzuty raka sutka (piersi). http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy_przerzuty_raka_sutka.htm (dostęp 30.03.2015).
169. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2013 Jun;29(6):611-21.
170. Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23).
171. Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
172. Zawada M. Potencjalne czynniki patogenne w stwardnieniu rozsianym (SM). *Postępy Hig Med. Dośw.* 2012; 66: 758-770.
173. Zintzaras E., Doxani C. Mprotsis T. et al. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics.* 2012; 34(4): 857-869.
174. Ziółkiewicz J, Kaźmierski R. Ewolucja kryteriów diagnostycznych stwardnienia rozsianego. *Neuroskop* 2011; 13: 112-119.
175. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U et al. ESMO Guidelines Working Group. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi144-8.

8. SPIS TABEL

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg WHO) [80, 81].	14
Tabela 2. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na raka piersi w Polsce w 2012 roku wg KRN [44].	16
Tabela 3. Chorobowość raka piersi w Polsce w 2012 roku [44].	16
Tabela 4. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na raka piersi w 2012 roku w Polsce [44].	17
Tabela 5. Klasyfikacja pTNM raka piersi wg VII edycji klasyfikacji UICC (<i>The Union for International Cancer Control</i>) z 2009 roku [80].	19
Tabela 6. Stopień zaawansowania raka piersi wg klasyfikacji pTNM [80].	21
Tabela 7. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z rakiem piersi w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [45].	22
Tabela 8. Skala sprawności ECOG [93].	23
Tabela 9. Wytyczne organizacji międzynarodowych dotyczące postępowania klinicznego w przerzutowym raku piersi.	29
Tabela 10. Klasyfikacja kliniczna wybranych chłoniaków nieziarniczych [148, 157].	35
Tabela 11. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na chłoniaki nieziarnicze w Polsce w 2012 roku wg KRN [44].	36
Tabela 12. Chorobowość chłoniaków nieziarniczych w Polsce w 2012 roku [44].	37
Tabela 13. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na NHL w 2012 roku w Polsce [44].	38
Tabela 14. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarniczych wg klasyfikacji z Ann Arbor [148].	40
Tabela 15. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla chłoniaków nieziarniczych [148, 158].	40
Tabela 16. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów w wieku 15-99 lat, z chłoniakami nieziarniczymi, zdiagnozowanymi w latach 2000-2002 [45].	42
Tabela 17. Polskie zalecenia postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.	47
Tabela 18. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi.	52
Tabela 19. Liczba zachorowań i wskaźniki zapadalności na białaczki szpikowe w Polsce w 2012 roku wg KRN [44].	66
Tabela 20. Chorobowość białaczek w Polsce w 2012 roku [44].	68
Tabela 21. Liczba zgonów i wskaźniki umieralności na białaczki szpikowe w 2012 roku w Polsce [44].	69
Tabela 22. Czynniki związane z ryzykiem wystąpienia ostrej białaczki szpikowej [148, 164].	69
Tabela 23. Znaczenie prognostyczne aberracji molekularnych w ostrej białaczce szpikowej [164, 66].	74
Tabela 24. Wskaźniki przeżyć względnych u polskich pacjentów z białaczką szpikową w wieku 15-99 lat, zdiagnozowanych w latach 2000-2002 [45].	75
Tabela 25. Kryteria odpowiedzi na leczenie w ostrej białaczce szpikowej wg ELN [164].	77
Tabela 26. Leczenie poremisyjne u chorych na AML poniżej 60. roku życia w zależności od ryzyka cytogenetyczno-molekularnego [164].	80
Tabela 27. Leczenie pierwszej linii chorych na AML powyżej 60. roku życia w zależności od ryzyka i stanu ogólnego [164].	80
Tabela 28. Leczenie nawrotów ostrej białaczki szpikowej [164].	81
Tabela 29. Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z AML.	83

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 30. Oszacowanie odsetka chorych na SPMS lub RRMS wśród chorych na MS według różnych źródeł [102].	92
Tabela 31. Oszacowanie populacji chorych na MS w Polsce w 2015-2017 r.[102].	92
Tabela 32. Oszacowanie populacji chorych na SPMS lub RRMS w Polsce w latach 2015-2017 [102].	92
Tabela 33. Objawy początkowe MS według częstości występowania [98].	94
Tabela 34. Charakterystyka objawów MS [148].	94
Tabela 35. Diagnostyka stwardnienia rozsianego według kryteriów <i>McDonald'a</i> [117].	96
Tabela 36. Czynniki prognostyczne we wczesnym okresie MS [98].	98
Tabela 37. Rozszerzona skala niewydolności ruchowej (EDSS) [90].	98
Tabela 38. Wytyczne zagraniczne postępowania klinicznego w leczeniu pacjentów z RRMS i SPMS.	105
Tabela 39. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Mitoxantron-Ebewe® [35].	108
Tabela 40. Wskazówki dotyczące modyfikacji dawkowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi i chłoniaka niezziarniczego, w zależności od nadiru hematologicznego.	109
Tabela 41. Modyfikacja dawkowania w leczeniu stwardnienia rozsianego w zależności od działań niepożądanych.	110
Tabela 42. Finansowanie ocenianej interwencji w innych krajach europejskich.	112
Tabela 43. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.	117
Tabela 44. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.	119
Tabela 45. Podsumowanie wyboru komparatorów dla analizowanych interwencji.	120
Tabela 46. Podsumowanie wyboru komparatora (technologii opcjonalnej) wraz z uzasadnieniem.	122
Tabela 47. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).	128
Tabela 48. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).	129
Tabela 49. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).	130
Tabela 50. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S).	130
Tabela 51. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla ESMO [55,22].	143
Tabela 52. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla ELN [46].	143
Tabela 53. Kategorie rekomendacji dla wytycznych NCCN [107, 108, 109].	145
Tabela 54. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla BSH [20].	145
Tabela 55. Stan finansowania komparatorów dla mitoxantronu ze środków publicznych w Polsce [113].	160

9.SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności dla raka piersi w Polsce w latach 1980-2010 [112].	15
Rysunek 2. Liczba zgonów i współczynniki umieralności dla raka piersi w Polsce w latach 1965-2010 [112].	17
Rysunek 3. Leczenie systemowe pierwszej linii zaawansowanego raka piersi [80].	26
Rysunek 4. Liczba zachorowań i współczynniki zachorowalności dla białaczki szpikowej w Polsce w latach 1990-2010 [18].	66
Rysunek 5. Liczba zgłoszonych zachorowań na ostre białaczki szpikowe w Polsce w latach 2004-2010 wg PALG [139].	67
Rysunek 6. Zgłoszone roczne zachorowania na ostre białaczki szpikowe w Polsce wg grup wiekowych (wartość średnia w latach 2004-2010) [139].	67
Rysunek 7. Liczba zgonów i współczynniki umieralności dla białaczki szpikowej w Polsce w latach 1990-2010 [18].	68
Rysunek 8. Zasady leczenia ostrych białaczek szpikowych [148, 142].	76
Rysunek 9. Klasyfikacja postaci MS [64].	90

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Definicje poziomów jakości dowodów i siły zaleceń

Tabela 51. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla ESMO [55,22].

Wiarygodność danych	Definicja
I	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego badania RCT o dużej liczebności, poprawnego metodologicznie/metaanalizy poprawnych metodologicznie badań RCT (brak heterogeniczności)
II	decyzja oparta na wynikach badań randomizowanych o mniejszej liczebności/badań randomizowanych o dużej liczebności i słabszej jakości metodologicznej/dobrej jakości badania kontrolowanego bez randomizacji/metaanalizy uprzednio wspomnianych badań lub badań o udowodnionej heterogeniczności
III	decyzja oparta na wynikach prospektywnych badań kohortowych
IV	decyzja oparta na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych
V	decyzja oparta na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach przypadków lub opinii ekspertów
Siła zalecenia	Definicja
A	istnieją mocne dowody świadczące o korzyściach klinicznych postępowania, silna rekomendacja postępowania
B	istnieją mocne lub o umiarkowanej sile dowody, świadczące o ograniczonej skuteczności klinicznej postępowania, rekomendacja postępowania
C	istnieją niewystarczające dowody świadczące o skuteczności klinicznej lub korzyści z danego postępowania nie przewyższają jego wad (efektów obocznych, kosztów), postępowanie opcjonalne
D	istnieją dowody o umiarkowanej sile, świadczące o braku skuteczności postępowania lub jego niekorzystnych skutkach, postępowanie raczej nie rekomendowane
E	istnieją mocne dowody, które świadczą o braku skuteczności postępowania lub jego niekorzystnych skutkach, postępowanie nie rekomendowane w żadnej sytuacji klinicznej

Tabela 52. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla ELN [46].

Wiarygodność danych	Definicja
I a	decyzja oparta na wynikach metaanaliz lub badań RCT
I b	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego badania RCT
II a	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego, dobrej jakości badania kontrolowanego bez randomizacji
II b	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego, dobrej jakości badania <i>quasi</i> -eksperymentalnego
III	decyzja oparta na dobrej jakości nieeksperymentalnych badaniach opisowych (badania porównawcze, opis przypadku)
IV	decyzja oparta opiniach/doniesieniach ekspertów lub doświadczeniach klinicznych autorytetów
Siła zalecenia	Definicja

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

A	na podstawie badań z poziomu Ia i Ib
B	na podstawie wiarygodnych badań z poziomów IIa, IIb, III
C	na podstawie danych z poziomu IV

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 53. Kategorie rekomendacji dla wytycznych NCCN [107, 108, 109].

Kategoria	Definicja
1	oparte na wysokiej jakości dowodach naukowych, konsensus całego panelu ekspertów
2A	oparte na niższej jakości przesłankach, konsensus całego panelu ekspertów
2B	oparte na niższej jakości dowodach naukowych, niejednogłówna zgoda panelu ekspertów
3	brak rekomendacji panelu ekspertów (oparte na dowodach o jakiegokolwiek wiarygodności)

Tabela 54. Definicje poziomów wiarygodności dowodów i siły zaleceń dla B5H [20].

Wiarygodność danych	Definicja
I a	decyzja oparta na wynikach metaanaliz lub badań RCT
I b	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego badania RCT
II a	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego, dobrej jakości badania kontrolowanego bez randomizacji
II b	decyzja oparta na wynikach co najmniej jednego, dobrej jakości badania quasi-eksperymentalnego
III	decyzja oparta na dobrej jakości nieeksperymentalnych badaniach opisowych (badania porównawcze, opis przypadku)
IV	decyzja oparta opiniach/doniesieniach ekspertów lub doświadczeniach klinicznych autorytetów
Siła zalecenia	Definicja
A	na podstawie badań z poziomu Ia i Ib
B	na podstawie wiarygodnych badań z poziomów IIa, IIb, III
C	na podstawie danych z poziomu IV

10.2. Charakterystyka substancji czynnych wchodzących w skład schematów z mitoksantronem i interwencji alternatywnych

10.2.1. 5-fluorouracyl

Wszystkie informacje dotyczące 5-fluorouracylu zawarte w tej części analizy przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fluorouracil-Ebewe® [33]

Mechanizm działania

5-Fluorouracyl jest antymetabolitem. Jako antagonistę pirymidynowy wpływa na syntezę DNA i hamuje podział komórki. 5-Fluorouracyl uzyskuje aktywność przeciwnowotworową dopiero po enzymatycznym przekształceniu w formy ufosforylowane – 5-fluorouridyne i 5-fluorodezoksyuridyne.

Wskazania do stosowania

5-Fluorouracyl jest wskazany w leczeniu nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi, okrężnicy i odbytnicy, żołądka i trzustki (monoterapia lub leczenie skojarzone).

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Wybór odpowiedniego dawkowania oraz schemat leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz tego, czy 5-fluorouracyl będzie podawany w monoterapii, czy w leczeniu skojarzonym z innym rodzajem terapii. Całkowita dawka dobową 5-fluorouracylu nie powinna przekraczać 1 g. Przykładowe dawkowanie w raku piersi w schemacie z metotreksatem i cyklofosfamidem lub doksorubicyną i cyklofosfamidem: 10 do 15 mg/kg mc. (400 do 600 mg/m² pc.) dożylnie w 1 i 8 dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Produkt leczniczy można także podawać w postaci 24-godzinnej ciągłej infuzji dożylnej w dawce wynoszącej zwykle 8,25 mg/kg mc. (350 mg/m² pc.).

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów wyniszczonych, po ciężkim zabiegu chirurgicznym przeżytym w ciągu ostatnich 30 dni, z zahamowaniem czynności szpiku kostnego, z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5-Fluorouracyl należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym albo w infuzji dożylnej lub dotętniczej.

Szczególne grupy pacjentów

Brak danych dotyczących stosowania leku u dzieci. Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania 5-fluorouracylu u dzieci.

U osób w podeszłym wieku 5-fluorouracyl stosuje się w podobnych dawkach, jak u pacjentów dorosłych.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

5-Fluorouracylu nie należy stosować w przypadku:

- nadwrażliwości na 5-fluorouracyl lub na substancję pomocniczą,
- zahamowania czynności szpiku kostnego,
- znaczących zmian w składzie krwi,
- krwotoków,

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego,
- ciężkiej biegunki,
- ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub nerek,
- chorób zakaźnych o ciężkim przebiegu (np. półpasiec, ospa wietrzna),
- ciężkiego wyniszczenia,
- stężenia bilirubiny w osoczu powyżej 85 $\mu\text{mol/l}$,
- ciąży i karmienia piersią.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla 5-fluorouracylu. W razie wystąpienia objawów zatrucia należy natychmiast przerwać podawanie 5-fluorouracylu i wdrożyć leczenie objawowe.

10.2.2. Cyklofosfamid

Wszystkie informacje dotyczące cyklofosfamidu zawarte w tej części analizy przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Endoxan® [31]

Mechanizm działania

Cyklofosfamid jest lekiem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim

tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA-białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Wskazania do stosowania

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w niżej wymienionych chorobach:

- rak piersi,
- białaczki,
- chłoniaki złośliwe,
- rak jajnika,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsaka Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera
- ciężka anemia aplastyczna.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Podane niżej zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia. Dawka musi być ustalana dla każdego pacjenta indywidualnie.

Leczenie chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci:

- w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg mc. (co odpowiada 120 do 240 mg/m² pc.) na dobę,
- w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg mc. (co odpowiada 400 do 600 mg/m² pc.) w odstępach od 2 do 5 dni,
- w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² pc.) i większymi w odstępach od 21 do 28 dni.

Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3 – 4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi.

Cyklofosfamid należy podawać we wlewach dożylnych. Czas trwania wlewu, w zależności od objętości, wynosi od 30 minut do 2 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Ciężka niewydolność wątroby wymaga zmniejszenia dawki. W przypadku stężenia bilirubiny wynoszącego

3,1 do 5 mg/100 ml dawka powinna być zmniejszona o 25%.

U pacjentów z niewydolnością nerek, w przypadku wskaźnika przesączenia kłębuszkowego poniżej 10 ml/min. dawkę należy zmniejszyć o 50%. Cyklofosfamid jest usuwany dializą.

Wybór dawki dla osób w podeszłym wieku powinien być rozważny, należy brać pod uwagę częstsze zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca, jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Cyklofosfamidu nie należy stosować w niżej wymienionych przypadkach:

- u pacjentów z czynnymi zakażeniami,
- u chorych ze znacznie zaburzoną czynnością szpiku kostnego (szczególnie pacjenci, u których wcześniej zastosowano leki cytotoksyczne i (lub) radioterapię),
- w przypadkach zapalenia pęcherza i obturacji odpływu moczu,
- przy nadwrażliwości na cyklofosfamid.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu – przy każdym zastosowaniu leku zaleca się szczególną ostrożność. Cyklofosfamid jest usuwany podczas dializy. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę.

10.2.3. Cytarabina

Wszystkie informacje dotyczące cytarabiny zawarte w tej części analizy przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cytarabina Accord® [27]

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Mechanizm działania

Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nadmechanizmem cytotoksyczności *in vitro* wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksycytydyny, poprzez czynny metabolit trifosforan-5-cytarabiny (ARA-CTP), chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i wbudowywanie się cytarabiny w cząsteczki kwasów nukleinowych. Schemat dawkowania z zastosowaniem dużych dawek cytarabiny jest w stanie przełamać odporność komórek białaczkowych nie odpowiadających na leczenie z zastosowaniem dawek konwencjonalnych.

Wskazania do stosowania

Cytarabina jest stosowana u dorosłych w celu indukcji remisji ostrej białaczki szpikowej oraz u dorosłych i dzieci w celu indukcji remisji innych ostrych białaczek.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

W indukcji remisji wielkość dawki oraz schemat dawkowania indukcyjnego różni się w zależności od zastosowanego schematu leczenia. W indukcji remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

- szybkie wstrzyknięcie – zazwyczaj dawka początkowa podawana przez 10 dni wynosi 2 mg/kg mc./dobę; należy codziennie sprawdzać liczbę komórek krwi; w przypadku braku działania przeciwbiałaczkowego oraz widocznej toksyczności, dawkę należy zwiększyć do 4 mg/kg/dobę i utrzymywać, aż do uzyskania reakcji na leczenie, bądź pojawienia się oczywistej toksyczności,
- dawka 0,5-1,0 mg/kg mc./dobę może być podawana w infuzji trwającej do 24 godzin; u większości pacjentów wyniki uzyskane po jednogodzinnym wlewie były zadowalające; po 10 dniach dobową dawkę początkową może być zwiększona do 2 mg/kg mc. z zastrzeżeniem toksyczności; leczenie z zastosowaniem powyższej dawki można kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności.

W leczeniu okresowym w indukcji remisji stosowano następujące schematy leczenia:

- dawkę 3-5 mg/kg mc./dobę podaje się dożylnie przez 5 kolejnych dni; po 2-9 dniowej przerwie, podaje się kolejny cykl leczenia; leczenie należy kontynuować do wystąpienia remisji bądź toksyczności; jeśli po zastosowaniu właściwej dawki u pacjenta nie wystąpiły objawy toksyczności ani remisji, na ogół uzasadnione jest ostrożne podawanie większej dawki; stwierdzono, że pacjenci tolerują większe dawki, gdy cytarabina podawana jest w szybkim wstrzyknięciu dożylnym niż w powolnym wlewie,
- cytarabinę stosowano w postaci ciągłej infuzji, przez 5-7 dni, w dawce 100-200 mg/m²/dobę, zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi np. antracyklinami; można zastosować dodatkowe cykle chemioterapii w odstępach 2-4 tygodniowych, do momentu osiągnięcia remisji lub wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Po osiągnięciu remisji w ciągłym leczeniu stosowano następujące schematy leczenia:

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- remisje wywołane przez cytarabinę, lub inne produkty lecznicze mogą być podtrzymane przez stosowanie cytarabiny we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnie w dawce 1 mg/kg mc. raz lub dwa razy w tygodniu,
- cytarabina jest również podawana w dawkach 100-200 mg/m² pc., w ciągłym wlewie przez 5 dni w odstępach miesięcznych, w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Cytarabina pod ścisłym nadzorem medycznym może być stosowana w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z innymi cytotoksycznymi produktami leczniczymi w dawce od 2 do 3 g/m² podawanej w infuzji dożylnej trwającej od 1 do 3 godzin, stosowanej co 12 godzin przez 2-6 dni (w sumie 12 dawek na cykl). Nie należy stosować dawki większej niż całkowita dawka lecznicza, 36 g/m² pc. Częstość cykli leczenia zależy od reakcji na leczenie oraz toksyczności hematologicznej i niehematologicznej.

Cytarabinę należy podawać w infuzji lub dożylnych lub podskórnych wstrzykiwań. Iniekcje podskórne są z reguły dobrze tolerowane i mogą być zalecane w trakcie terapii podtrzymującej. Cytarabiny nie wolno podawać dokanałowo.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek należy zmniejszyć dawkę. Cytarabina ulega dializie, dlatego też produktu leczniczego cytarabiny nie należy podawać bezpośrednio przed lub po dializie.

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko działania kardiotoksycznego, zamiast wstrzyknięcia należy rozważyć stosowanie 24-godzinnej infuzji dożylnej. Dzięki temu można zmniejszyć częstość działania kardiotoksycznego bez zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. W tej grupie pacjentów przed każdym cyklem leczenia należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u niemowląt.

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczenie z zastosowaniem dużych dawek należy stosować wyłącznie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Cytarabina jest przeciwwskazana w przypadku:

- nadwrażliwości na cytarabinę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład leku,
- niedokrwistości, leukopenii i trombocytopenii o niezłośliwej etiologii (np. aplazja szpiku kostnego)
i jeśli lekarz nie stwierdzi, że taki sposób leczenia stanowi najbardziej optymistyczną alternatywę dla pacjenta,
- zwyrodnieniowych i toksycznych encefalopatii, zwłaszcza po zastosowaniu metotreksatu lub leczeniu z zastosowaniem promieniowania jonizującego.

Nie ma antidotum na cytarabinę. W przypadku przedawkowania należy przerwać terapię, a następnie zastosować leczenie zahamowania czynności szpiku, w tym przetoczenie krwi lub płytek krwi i podanie antybiotyków, jeśli zajdzie taka potrzeba. Dwanaście dawek po 4,5 g/m² pc., podanych dożylnie

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

w ciągu jednej godziny co 12 godzin, powoduje nieprzemijającą i powodującą zgon toksyczność ośrodkowego układu nerwowego. Cytarabinę można usunąć z organizmu za pomocą hemodializy.

10.2.4. Daunorubicyna

Daunorubicyna nie jest dopuszczona do obrotu na terytorium Polski (finansowanie w ramach importu docelowego), w związku z czym wszystkie informacje dotyczące daunorubicyny zawarte w tej części analizy przedstawiono na podstawie dostępnego dokumentu w którym przedstawiono charakterystykę daunorubicyny – raportu ws. oceny świadczenia zdrowotnego leku Sprycel (daztynib) [130].

Mechanizm działania

Daunorubicyna jest atybiotykiem antracyklinowym o działaniu cytotoksycznym. Mechanizm działania daunorubicyny polega na wytwarzaniu wiązań między parami zasad i modyfikowaniu struktury i funkcji cząsteczki DNA.

Wskazania do stosowania

Daunorubicyna jest wskazana w ostrej białaczce limfocytowej u dorosłych i dzieci oraz ostrej białaczce nielimfocytowej u dorosłych (białaczka pochodzenia szpikowego, białaczka monocytowa) w celu uzyskania remisji.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Dorośli i dzieci powyżej 2 r.ż. – zwykle 40-60 mg/m² pc. przez 3-5 dni, w odstępie co 3-4 tygodnie. W ostrej białaczce limfocytowej i nielimfocytowej zalecana dawka u dorosłych i dzieci powyżej 2 r.ż. wynosi 45 mg/m² pc. na dobę. Maksymalna dawka kumulacyjna daunorubicyny u dorosłych nie może być większa niż 600 mg/m² pc.

Daunorubicynę należy podawać wyłącznie dożylnie.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się zmniejszenie dawki o połowę. Dawkowanie leku należy zmodyfikować u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Daunorubicyny nie należy stosować w przypadku:

- niewyrównanej niewydolność serca;
- ciąży i w okresie karmienia piersią.

10.2.5. Doksorubicyna

Wszystkie informacje zawarte w tym rozdziale przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe® [28].

Mechanizm działania

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Przeciwnowotworowe działanie dokсорubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność dokсорubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy

biochemiczne – wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.

Wskazania do stosowania

Dokсорubicyna jest stosowana w następujących wskazaniach:

- rak piersi,
- mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej,
- ziarnica złośliwa,
- chłoniaki nieziarnicze,
- ostra białaczka limfoblastyczna,
- ostra białaczka szpikowa,
- rak tarczycy,
- rak jajnika;
- rak pęcherza moczowego,
- rak drobnokomórkowy płuc,
- neuroblastoma.

Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Najczęściej zalecana dawka dokсорubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. W skojarzeniu z innymi lekami onkologicznymi dokсорubicynę stosuje się w dawkach 50-75 mg/m² pc. Maksymalna dawka skumulowana nie może przekraczać dawki 550 mg/m² pc. jeżeli pacjent jest leczony metodą napromieniania śródpiersia, przyjmuje inne leki onkologiczne o działaniu kardi toksycznym nienależące do antracyklin lub ma chorobę serca, zaleca się maksymalną dawkę skumulowaną 450 mg/m² pc. Stwierdzono, że podawanie dokсорubicyny co tydzień jest równie skuteczne, jak podawanie co trzy tygodnie, przy mniejszym działaniu toksycznym na serce. Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.

Dokсорubicynę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylniej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (m/v), roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę. Dokсорubicyny nie należy podawać dooponowo, domięśniowo, podskórnie lub w długotrwałej infuzji.

Szczególne grupy pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie należy zmniejszyć w zależności od stężenia bilirubiny – do ½ zwykłej dawki, gdy stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosi od 1,2 do 3,0 mg/dl; do ¼ zwykłej dawki, gdy stężenie bilirubiny w surowicy krwi wynosi powyżej 3,0 mg/dl.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Na ogół zaburzenia czynności nerek nie wymagają zmniejszenia dawki.

U pacjentów, u których istnieje zwiększone ryzyko działania kardi toksycznego, zamiast wstrzyknięcia należy rozważyć stosowanie 24-godzinnej infuzji dożylną. Dzięki temu można zmniejszyć częstość działania kardi toksycznego bez zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. W tej grupie pacjentów przed każdym cyklem leczenia należy dokonać pomiaru frakcji wyrzutowej.

U dzieci należy stosować mniejsze dawki ze względu na większe ryzyko działania kardi toksycznego, a szczególnie opóźnionego działania kardi toksycznego. Zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych czynności serca. Należy się spodziewać działania toksycznego na szpik kostny z minimalnymi parametrami hematologicznymi (nadir) po 10 – 14 dniach od rozpoczęcia terapii.

W powierzchniowym raku pęcherza i raku pęcherza *in situ* zaleca się dawkowanie 50 mg w 50 ml roztworu fizjologicznego. Płyn podaje się do wnętrza pęcherza moczowego z użyciem jałowego cewnika. Początkowo lek podaje się raz na tydzień, a później raz na miesiąc. Dotychczas nie określono optymalnego czasu trwania leczenia. Zakres wynosi od 6 do 12 miesięcy.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Doksorubicyna jest przeciwwskazana :

- u pacjentów z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (np. w następstwie stosowanego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego),
- u pacjentów z istniejącą wcześniej lub obecną ciężką niewydolnością serca
- pacjentów, którzy otrzymali uprzednio maksymalną dawkę skumulowaną doksorubicyny lub daunorubicyny.
- w przypadku obecności owrzodzenia błony śluzowej policzków,
- w ciąży i podczas karmienia piersią,
- przy nadwrażliwości na doksorubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- dopęcherzowo w leczeniu raka pęcherza moczowego u pacjentów ze zwężeniem cewki moczowej,
u których nie można wprowadzić cewnika i u pacjentów z inwazyjnymi guzami które naciekają ścianę pęcherza moczowego, z zakażeniem dróg moczowych albo stanami zapalnymi.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy jak najszybciej zastosować odpowiednie postępowanie, takie jak podanie glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych. Może być konieczne leczenie krwotoku lub zakażeń spowodowanych przez ciężkie upośledzenie czynności szpiku kostnego lub immunosupresję. Niekiedy należy zastosować przetoczenie krwi lub przejściową izolację. Hemodializa nie przynosi korzyści, ponieważ doksorubicyna jest wydalana głównie przez drogi żółciowe i jelita

10.2.6. Fludarabina

Wszystkie informacje zawarte w tym rozdziale przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Fludarabine-Teva® [32]

Mechanizm działania

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Fludarabina zawiera fosforan fludarabiny, rozpuszczalny w wodzie fluorowany nukleotydowy analog przeciwwirusowego produktu leczniczego, widarabiny, 9-β-D-arabinofuranozyladeninę (ara-A), która jest stosunkowo oporna na dezaminację spowodowaną przez dezaminazę adenozynową. Chociaż nie poznano jeszcze w pełni mechanizmu działania 2F-ara-ATP, zakłada się, że jego wpływ na syntezę DNA, RNA i białek przyczynia się do zahamowania podziału komórek, przy czym rolę dominującą odgrywa zablokowanie syntezy DNA. Dodatkowo, wykazano w trakcie badań *in vitro*, że ekspozycja limfocytów CLL na 2F-ara-A powoduje silną fragmentację DNA i śmierć komórek typową dla apoptozy.

Wskazania do stosowania

Fludarabina jest wskazana w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej, u pacjentów z wystarczającą rezerwą szpiku kostnego.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Zalecana dawka wynosi 25 mg fosforanu fludarabiny/m² pc. podawane dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni. Nie ustalono jednoznacznie optymalnego czasu leczenia. Czas leczenia zależy od powodzenia terapii i tolerancji leczenia. Zaleca się podawanie fludarabiny aż do czasu uzyskania odpowiedzi (zazwyczaj 6 kursów); następnie należy zakończyć leczenie.

Zaleca się podawanie fludarabiny tylko dożylnie. Nie opisano przypadków, w których fludarabina podana pozajęlnie powodowała ciężkie miejscowe działania niepożądane. Należy jednak unikać przypadkowego pozajęlnego podania fludarabiny.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania fludarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. W tej grupie pacjentów fludarabinę należy stosować ostrożnie i podawać jeśli przewidywane korzyści przeważają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko. Takich pacjentów należy uważnie monitorować, czy nie wystąpi nasilona toksyczność, i odpowiednio modyfikować dawkę lub przerwać leczenie.

Całkowity klirens ustrojowy podstawowego metabolitu osoczowego 2-F-ara-A wykazuje korelację z klirensem kreatyniny, co wskazuje na znaczenie nerkowej drogi wydalania dla eliminacji związku. Pacjenci z pogorszoną czynnością nerek wykazywali zwiększenie ekspozycji ustrojowej (AUC dla 2F-ara-A). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 70 ml/min) są ograniczone. Z tego względu, jeśli podejrzewa się klinicznie niewydolność nerek, lub u pacjentów w wieku powyżej 70 lat, należy oznaczyć klirens kreatyniny. Jeśli klirens kreatyniny wynosi od 30 do 70 ml/min, dawkę należy zmniejszyć do 50% i dokładnie monitorować parametry hematologiczne w celu oceny toksyczności. Leczenie fludarabiną jest przeciwwskazane, jeśli klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i (lub) skuteczności, nie zaleca się stosowania fludarabiny u dzieci.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Przeciwwskazaniami do stosowania fludarabiny są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- zaburzenia czynności nerek, kiedy klirens kreatyniny wynosi <30 ml/min,
- niewyrównana niedokrwistość hemolityczna,
- ciąża i laktacja.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Duże dawki fludarabiny były powiązane z nieodwracalnym działaniem toksycznym na ośrodkowy układ nerwowy, charakteryzującym się opóźnioną ślepotą, śpiączką i prowadzącym do zgonu. Duże dawki mają też związek z ciężką małopłytkowością i neutropenią spowodowanymi zahamowaniem szpiku kostnego. Nie jest znane swoiste antidotum w razie przedawkowania fludarabiny. Postępowanie polega na przerwaniu podawania produktu leczniczego i zastosowaniu terapii podtrzymującej.

10.2.7. Kladrybina

Wszystkie informacje zawarte w tym rozdziale przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Biodribin® [30].

Mechanizm działania

Kladrybina, wykazuje działanie cytotoksyczne na limfocyty. Kladrybina (2-chlorodeoksyadenozyna) jest antagonistą deoksyadenozyny, otrzymanym przez zastąpienie w pierścieniu purynowym wodoru atomem chloru. Wskutek tego cząsteczka kladrybiny nie ulega deaminacji pod wpływem znajdującego się w limfocytach enzymu deaminazy adenozynowej (ADA) i gromadzi się w postaci fosforanu kladrybiny w limfocytach. Kladrybina działa wybiórczo cytotoksycznie na prawidłowe i nowotworowe komórki limfocytów i monocytów, w których jest dużo kinazy deoksycytydynowej w stosunku do deoksynukleotydazy. Kladrybina działa również na limfocyty dzielące się.

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania kladrybiny obejmują:

- białaczkę włochatokomórkową w każdym stadium choroby,
- przewlekłą białaczkę limfatyczną i chłoniaki nieziarnicze o małym stopniu złośliwości w przypadkach pierwotnie lub wtórnie opornych na leczenie innymi cytostatykami.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

W Charakterystyce Produktu Leczniczego nie określono dawkowania w analizowanym wskazaniu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kladrybiny u dzieci.

U pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) wątroby należy zachować szczególną ostrożność i rozważyć możliwość zmniejszenia dawki.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Kladrybina jest przeciwwskazana u osób nadwrażliwych na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą a także w okresie ciąży i laktacji.

10.2.8. Prednizon

Wszystkie informacje zawarte w tym rozdziale przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Encorton® [30].

Mechanizm działania

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas Ara-Chidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.

Wskazania do stosowania

Prednizon jest wskazany w szeregu chorób o różnej etiologii – m.in. licznych chorobach układu endokrynnego, alergicznych, kolagenozach, chorobach skóry i błon śluzowych, układu pokarmowego, krwiotwórczego, chorobach neurologicznych, układu oddechowego, reumatycznych oraz w chorobach nowotworowych jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym (białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci).

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Pouzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki donajmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Przeciętnie stosowane dawki:

- dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę,
- dzieci: przeciętnie stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.

Białaczka i nowotwory u dzieci – przez pierwsze 2 lub 3 tygodnie: 0,5 mg na kg mc. lub 15 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę; następnie 0,375 mg na kg mc. lub 11,25 mg na m² powierzchni ciała cztery razy na dobę przez 4 do 6 tygodni.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Przeciwwskazania do stosowania prednizonu obejmują nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub którąkolwiek substancję pomocniczą, a także układowe zakażenia grzybicze.

Nawet bardzo duże dawki kortykosteroidów nie powodują zwykle objawów ostrego przedawkowania. Doniesień na temat ostrego zatrucia tymi związkami brak. Długotrwałe stosowanie kortykosteroidów może powodować bardzo liczne zaburzenia, charakterystyczne dla nadmiernej aktywności hormonów kory nadnerczy, w tym zaburzenia psychiczne, nieprawidłowe odkładanie się tkanki tłuszczowej, retencję płynów, zwiększenie masy ciała, nadmierne owłosienie, trądzik, rozstępy skórne, wzrost ciśnienia krwi, zaburzenia odporności, osteoporozę, wrzód trawienny. W ostrym przedawkowaniu zaleca się opróżnienie żołądka poprzez wymioty lub płukanie. Nie ma swojego antidotum. Leczenie ostrego przedawkowania polega na podtrzymaniu czynności życiowych.

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

10.2.9. Rytuksymab

Wszystkie informacje dotyczące rytuksymabu zawarte w tej części analizy przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mabthera® [34].

Mechanizm działania

Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD2, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Wskazania do stosowania

Rytuksymab stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze (NHL) – u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; w leczeniu podtrzymującym chorych na FL u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; w monoterapii w FL III-IV stopniu zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii; u chorych na DLBCL z dodatnim antygenem CD20 w skojarzeniu ze schematem CHOP,
- przewlekła białaczka limfocytowa – w skojarzeniu z chemioterapią u chorych opornych na leczenie lubz nawrotem choroby,
- reumatoidalne zapalenie stawów,
- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Zalecana dawka rytuksymabu w indukcji w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów z FL (wcześniej nieleczonych i w fazie nawrotu lub oporności na leczenie) wynosi 375 mg/m² na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli. Rytuksymab powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidów będących składnikami chemioterapii. W monoterapii w fazie nawrotu lub oporności na leczenie FL w stopniu III-IV zaleca się dawkę 375 mg/m² i.v. raz w tygodniu przez 4 tygodnie. W DLBCL rytuksymab powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii przez 8 cykli.

Nie zaleca się zmniejszania dawek rytuksymabu. W przypadku gdy rytuksymab jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią należy zmniejszyć dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

Rytuksymab należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną.

Nie należy podawać leku w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.

Szczególne grupy pacjentów

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat).

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Rytuksymabu nie należy stosować w przypadku:

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

- nadwrażliwości na substancję czynną, białka mysie oraz którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynnych, ciężkich zakażeń,
- u pacjentów z obniżoną odpornością.

W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie wlewu i prowadzić ścisłą obserwację pacjenta.

10.2.10. Winkrystyna

Wszystkie informacje zawarte w tym rozdziale przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vincristin-Richter® [36]

Mechanizm działania

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

Wskazania do stosowania

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

Dawkowanie i sposób podania w analizowanym wskazaniu

Podawać w dawce 1,0 do 1,4 mg (maksymalnie 2 mg) na m² pc. w pojedynczej dawce raz w tygodniu. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg na m² pc. Powyższe dawkowanie stosuje się również w większości rodzajów skojarzonego leczenia cytostatykami. Dawkę indywidualną należy ustalić bardzo dokładnie ze względu na możliwość przedawkowania, które może nawet spowodować zgon pacjenta.

Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego (podczas podawania leku należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia podania leku poza żyłę), podawanie dooponowe i dokanałowe może prowadzić do zgonu.

Szczególne grupy pacjentów

Nie podawać wcześniakom ani noworodkom. U dzieci i młodzieży dawka wynosi 1,5 mg na m² pc., podane w pojedynczej dawce raz w tygodniu. U dzieci o masie ciała 10 kg lub mniejszej, dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg mc. raz w tygodniu. Czas trwania leczenia wynosi od 4 do 6 tygodni.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy odpowiednio zmniejszyć dawkę.

Przeciwwskazania i przedawkowanie

Mitoksantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Winkrystyna jest przeciwwskazana w przypadku:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- zahamowania czynności szpiku,
- chorób neurologicznych,
- infekcji bakteryjnych i wirusowych.

Objawy przedawkowania po zastosowaniu winkrystyny są zależne od wielkości dawki. Zastosowanie dawki większej od zalecanej może spowodować nasilenie działań niepożądanych. Głównym objawem przedawkowania jest zahamowanie czynności szpiku, które jest niebezpieczne dla życia. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Postępowanie podtrzymujące powinno obejmować podanie leków przeciwdrgawkowych (fenobarbital), wykonanie lewatywy (aby zapobiec niedrożności), monitorowanie czynności serca i ciśnienia krwi. Zaleca się podanie 100 mg kwasu folinowego dożylnie co 3 godziny w ciągu pierwszych 24 godzin, a następnie co 6 godzin przez co najmniej 48 godzin.

10.3. Stan finansowania komparatorów dla mitoksantronu w analizowanych wskazaniach w Polsce

Tabela 55. Stan finansowania komparatorów dla mitoksantronu ze środków publicznych w Polsce [113].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena detaliczna [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Wskazania objęte refundacją ¹	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [zł]
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiola 10 ml	1009.0, Cladribinum	493,34	518,01	518,01	C92.0,	bezpłatne	0 zł
	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	Cyclophosphamidu 1010.2, m.p.o.	72,52	76,15	76,15		bezpłatne	0 zł
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	Cyclophosphamidu 1010.1, m.inj.	14,58	15,31	15,31	C50, C82-C85, C96	bezpłatne	0 zł
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs	Cyclophosphamidu 1010.1, m.inj.	54,96	57,71	57,71		bezpłatne	0 zł
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiola 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23		bezpłatne	0 zł
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiola 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45		bezpłatne	0 zł
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiola 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90		bezpłatne	0 zł
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiola 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84		bezpłatne	0 zł
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	C92.0	bezpłatne	0 zł
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 5 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23		bezpłatne	0 zł
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/m	1 fiola 10 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45		bezpłatne	0 zł
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiola 20 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90		bezpłatne	0 zł

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	0 zł	0 zł
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.s.subs. (+ rozp.)	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	0 zł	0 zł
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	0 zł	0 zł
DepoCyt, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiola 5 ml	1011.2, Cytarabinum depocyte	6 318,00	6 633,90	6 633,90	0 zł	0 zł
Daunorubicinum							
Refundowane w ramach importu docelowego							
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	0 zł	0 zł
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiola 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	0 zł	0 zł
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp. 5 ml)	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	11,48	0 zł	0 zł
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	0 zł	0 zł
Doxorubicinum							
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomatum pegylatum	1 836,00	1 927,80	1 927,80	0 zł	0 zł
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiola 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07	0 zł	0 zł
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiola 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,20	45,36	45,36	0 zł	0 zł
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiola 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,40	90,72	90,72	0 zł	0 zł

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiola 100 ml	1014,1, Doxorubicinum	172,80	181,44	163,28	0 zł	bezpłatne
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	1014,1, Doxorubicinum	16,09	16,89	8,16	0 zł	bezpłatne
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	1014,1, Doxorubicinum	30,24	31,75	16,33	0 zł	bezpłatne
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 25 ml	1014,1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	0 zł	bezpłatne
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 75 ml	1014,1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	0 zł	bezpłatne
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 100 ml	1014,1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	0 zł	bezpłatne
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 5 ml	1014,1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	0 zł	bezpłatne
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014,1, Doxorubicinum	32,40	34,02	34,02	0 zł	bezpłatne
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 100 ml	1014,1, Doxorubicinum	135,00	141,75	141,75	0 zł	bezpłatne
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiola 10 ml	1014,1, Doxorubicinum	17,28	18,14	16,33	0 zł	bezpłatne
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014,2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4 212,00	4 422,60	4 422,60	0 zł	bezpłatne

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Fludalym, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	5 fiol.	1017.1, Fludarabinum inj	406,08	426,38	426,38	0 zł
Fludara Oral, tabl. powł., 10mg	15 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 247,81	1 310,20	1 310,20	0 zł
Fludara Oral, tabl. powł., 10mg	20 tabl.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1 663,74	1 746,93	1 746,93	0 zł
Fludarabine Teva, koncentrat do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml	1 fioła 2 ml	1017.1, Fludarabinum inj	291,60	306,18	306,18	0 zł
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fioła 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	0 zł
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fioła 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	0 zł
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp.a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	0 zł
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fioła 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,30	15,30	0 zł
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fioła 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	0 zł
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fioła 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	0 zł
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fioł. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	3,46	3,63	3,63	0 zł
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fioł. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	6,91	7,26	7,26	0 zł
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fioł. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	13,82	14,51	14,51	0 zł
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fioł. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	69,12	72,58	72,58	0 zł

Fluorouracilum

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/m	1 fioła 50 ml	1018,0; Fluorouracilum	34,56	36,29	36,29	0 zł	bezpłatne	0 zł	
Prednisolonum									
82.4.									
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon									
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.		9,72	13,75	13,75	3,20 zł	ryczałt	3,20 zł	
We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji									
82.5.									
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison									
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.		7,56	8,32	1,18	7,14 zł	bezpłatny	7,14 zł	
Nowotwory złośliwe									
82.5.									
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison									
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.		9,72	12,10	5,92	6,18 zł	bezpłatny	6,18 zł	
Nowotwory złośliwe									
Prednisonum									
82.5.									
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison									
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.		22,46	29,62	29,62	0 zł	bezpłatny	0 zł	
Nowotwory złośliwe									
82.5.									
Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison									
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.		16,20	20,34	11,85	8,49	bezpłatny	8,49	
Nowotwory złośliwe									

Mitoxantron (produkt leczniczy Mitoxantron-Ebewe®) – analiza problemu decyzyjnego

		82.5,						
		Kortykosteroidy do stosowania						
		ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison						
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,60	27,95	23,70			Nowotwory złośliwe	4,25
Vincristini sulphas								
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg		1041.0, Vincristinum	272,16	272,16				0 zł
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml		1041.0, Vincristinum	27,22	27,22				0 zł
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml		1041.0, Vincristinum	131,54	131,54				0 zł
Refundowane w ramach importu docelowego							C83, C85, C96	

¹ Uwzględniono jedynie wskazania istotne w kontekście niniejszej analizy