



IGNORANTIA NOCET

Adcetris[®] (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.1

Wykonawca
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 22 września 2015

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	* Koncepcja analizy; * Kontrola jakości; * Kontrola merytoryczna;
[Redacted]	* Opis problemu zdrowotnego ALCL;
[Redacted]	* Opis problemu zdrowotnego HL; * Opis wyboru komparatorów; * Opis analizy systemu refundacji;
[Redacted]	* Opis wytycznych i rekomendacji;

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel i metodyka analizy	14
2. Interwencja – brentuksymab vedotin	15
2.1. Działanie leku.....	15
2.2. Zarejestrowane wskazanie.....	16
2.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	16
I. CHŁONIAK HODGKINA.....	17
3. Problem zdrowotny	17
3.1. Populacja docelowa	17
3.2. Definicja i klasyfikacja	18
3.3. Epidemiologia	19
3.4. Etiologia i patomechanizm	20
3.5. Objawy.....	21
3.6. Rozpoznanie	22
3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze	24
3.8. Leczenie	25
3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie HL.....	25

3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL	32
3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie HL.....	34
3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL	36
3.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	40
4. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	43
5. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	45
5.1. Komparatory	48
5.1.1. Allo-SCT.....	48
5.1.2. Chlorowodorek bendamustyny	49
5.1.3. Chlorowodorek gemcytabiny	51
5.1.4. Schemat chemioterapii ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)	54
5.1.5. Schemat chemioterapii IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon).....	56
5.1.6. Schemat chemioterapii DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna).....	59
5.1.7. Schemat chemioterapii GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana liposomalna doksorubicyna)	61
6. Analiza systemu refundacji	63
6.1. Sposób finansowania brentuksymabu vedotin.....	63
6.2. Sposób finansowania komparatorów – allo-SCT	63
6.3. Sposób finansowania komparatorów – chemioterapia.....	65

7. Wstępny przegląd.....	80
II. CHŁONIAK ANAPLASTYCZNY Z DUŻYCH KOMÓREK.....	81
8. Problem zdrowotny	81
8.1. Populacja docelowa	81
8.2. Definicja i klasyfikacja	81
8.3. Epidemiologia	82
8.4. Etiologia i patomechanizm	83
8.5. Objawy.....	84
8.6. Rozpoznanie	84
8.7. Rokowanie i czynniki rokownicze	86
8.8. Leczenie	86
8.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.....	86
8.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL	90
8.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.....	92
8.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL	93
8.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	95
9. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	96
10. Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	97

10.1. Komparatory	100
10.1.1. ASCT	100
10.1.2. Chlorowoderek bendamustyny	102
10.1.3. Chlorowoderek gemcytabiny	102
10.1.4. Schemat chemioterapii ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)	102
10.1.5. Schemat chemioterapii IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon).....	102
10.1.6. Schemat chemioterapii DHAP (deksametazon, cytarbina, cisplatyna).....	102
10.1.7. Schemat chemioterapii GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana liposomalna doksorubicyna)	102
11. Analiza systemu refundacji	103
11.1. Sposób finansowania brentuksymabu vedotin.....	103
11.2. Sposób finansowania komparatorów – ASCT	103
11.3. Sposób finansowania komparatorów – chemioterapia.....	105
12. Załączniki	106
12.1. Wyniki badania ankietowego	106
Ekspert nr 1	107
Ekspert nr 2	115
Ekspert nr 3	121
Ekspert nr 4	127
Ekspert nr 5	133
Ekspert nr 6	139

Ekspert nr 7	145
Ekspert nr 8	151
Ekspert nr 9	157
13. Spis tabel	163
14. Bibliografia.....	165

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADC	ang. <i>antibody drug conjugate</i> – koniugat przeciwciała i leku
ALCL	ang. <i>anaplastic large cell lymphoma</i> – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplant</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCSH	ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i> – Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii
BEN	bendamustyna
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
BV	brentuksymab vedotin
cALCL	ang. <i>cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> – pierwotna postać skórna ALCL
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHOP	ang. <i>cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone</i> – schemat chemioterapii złożony z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, prednizonu
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
DHAP	ang. <i>dexamethasone (DH), cytarabine (A), cisplatin (P)</i> – schemat chemioterapii składający się z deksametazonu, cytarabiny oraz cisplatyny
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESHAP	ang. <i>etoposide (E), methylprednisolone (SH), cytarabine (A), cisplatin (P)</i> – schemat chemioterapii składający się z etopozydu, metylprednizolonu, cytarabiny oraz cisplatyny
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
FDG-PET	ang. <i>fludeoxyglucose positron emission tomograph</i> – pozytonowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem deoksyglukozy
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GVD	ang. <i>gemcitabine (G), vinorelbine (V), pegylated liposomal formulation of doxorubicin (D)</i> – schemat chemioterapii składający się z gemcytabiny, winorelbiny, liposomalnej pegylowanej doksorubicyny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDC	ang. <i>high-dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HL	ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i> – chłoniak Hodgkina
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	ang. <i>ifosfamide (I), carboplatin (C), etoposide (E)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu
IGEV	ang. <i>ifosfamide (I), gemcitabine (G), prednisone (E), vinorelbine (V)</i> – schemat chemioterapii składający się z ifosfamidu, gemcytabiny, winorelbiny, prednizonu
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MMAE	ang. <i>monomethyl auristatin E</i> – aurystatyna E jednometylowana
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPHL	ang. <i>nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma</i> – postać guzkowa z przewagą limfocytów
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBRER	ang. <i>Periodic Benefit-Risk Evaluation Report</i> – okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka
PCORD	ang. <i>Pan-Canadian Oncology Drug Review</i> – kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
PTCL	ang. <i>peripheral T-cell lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RIC	ang. <i>reduced-intensity conditioning</i> – kondycjonowanie o zredukowanej intensywności
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
R-S	komórki Reed-Sternberga
RTG	rentgenografia
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
sRT	ang. <i>salvage radiation therapy</i> – radioterapia ratująca
TCR	ang. <i>T-cell receptor</i> – receptor limfocytów T
TK	tomografia komputerowa
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego; określenie praktyki klinicznej leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek w oparciu o światowe i polskie wytyczne oraz standardy postępowania; dobór oraz opis potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Adcetris®.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne, zalecenia postępowania.

Dokonano przeglądu wytycznych i standardów leczenia, aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Dodatkowo, w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia analizowanej populacji docelowej przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii.

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią dzieci od 12 r.ż. oraz dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+, a także dzieci od 12 r.ż. oraz dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Należy podkreślić, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/ oporność wystąpiły w przeszłości.

Na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji finansowych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wywnioskowano, że w obu populacjach docelowych brak jest określonego schematu leczenia o wyższej skuteczności, który można by uznać za standard postępowania. Należy przyjąć, że chorzy nie otrzymują obecnie odpowiedniej, dedykowanej im terapii. Wskazywane przez ekspertów klinicznych w badaniu ankietowym sposoby leczenia uwidaczniają dużą różnorodność stosowanych opcji leczenia. Można przypuszczać, iż podejmowanie próby wyleczenia z wykorzystaniem kolejnych terapii o nieudowodnionej skuteczności związane jest z młodym wiekiem części chorych, u których ogólny stan zdrowia pozwala na podjęcie próby wyleczenia. Biorąc pod uwagę powyższe informacje niewłaściwym byłoby wybranie jednego, konkretnego protokołu chemioterapii i określenie go jako właściwy komparator do wykonania analizy porównawczej względem brentuksymabu vedotin. Brak standardów nasuwa wniosek, iż stosowane obecnie liczne protokoły chemioterapii stanowią pewną „klasę terapeutyczną”. Wyboru komparatorów dokonano zatem na podstawie najczęściej wskazywanych przez klinicystów opcji terapeutycznych stosowanych w populacji docelowej w Polsce. Jednocześnie należy zakładać, że uwzględnienie w przeglądzie systematycznym innych protokołów chemioterapii nie wniosłoby odmiennych argumentów do wnioskowania odnośnie skuteczności leku Adcetris® w porównaniu do obecnej praktyki klinicznej.

W świetle powyższej argumentacji wywnioskowano, że potencjalnym komparatorem dla brentuksymabu vedotin, wybranym zgodnie z Ustawą o refundacji oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz stanowiącym aktualną praktykę kliniczną w Polsce jest:

w populacji chorych na chłoniaka Hodgkina:

- ⊗ w ramach chemioterapii ratunkowej i chemioterapii paliatywnej ± radioterapia, w tym:
 - ⊗ bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
 - ⊗ gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
 - ⊗ chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD;
- ⊗ allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych;

w populacji chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek:

- ⊕ w ramach chemioterapii ratunkowej i chemioterapii paliatywnej ± radioterapia:
 - ⊕ bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
 - ⊕ gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
 - ⊕ chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD;
- ⊕ autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.

W obu populacjach docelowych wskazywana chemioterapia ratunkowa oraz przeszczepienie należy postrzegać jako proces CHEM ± RT ± allo-SCT/ASCT nie zaś jako osobne terapie. Proces ten, którego ostatecznym celem jest odbudowa zdrowego szpiku i wyleczenie chorego, składa się na zastosowanie chemioterapii ratunkowej ± RT, następnie zastosowanie leczenia kondycjonującego z następującym po nim przeszczepieniem.

1. Cel i metodyka analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- ⊗ przedstawiony opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ określona praktyka kliniczna leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- ⊗ dokonany wybór i opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

W celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz nawrotowego lub opornego na leczenie

układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii.

Dokonano również przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina oraz nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

2. Interwencja – brentuksymab vedotin

Opis produktu leczniczego Adcetris® opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* [5].

Produkt leczniczy Adcetris® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 października 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Takeda Pharma A/S. Adcetris® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawierającego 50 mg brentuksymabu vedotin (BV) [5].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) brentuksymab vedotin należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC12 [5].

2.1. Działanie leku

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. *antibody drug conjugate*), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30¹. Według danych nieklinicznych aktywność biologiczna BV wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna aurystatyna E jednometylowana (MMAE, ang. *monomethyl auristatin E*). Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli

¹ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego

w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30 [5].

2.2. Zarejestrowane wskazanie

Adcetris® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych:

- ⊕ z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+:
 - ⊙ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
 - ⊙ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.
- ⊕ z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek [5].

2.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Brentuksymab vedotin należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [5].

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała chorego przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.

Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Chorych należy objąć obserwacją w czasie wlewu oraz po jego podaniu.

Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Chorzy, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu zdrowia, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku) [5].

Sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego Adcetris® jest podawana we wlewie trwającym 30 minut. Brentuksymabu vedotin nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Brentuksymab vedotin należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi [5].

Dzieci i młodzież

W ChPL dla produktu Adcetris®, którego data ostatniej aktualizacji to 29 sierpień 2014 r. wskazano, że nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z powodu braku dostępnych danych [5].

W 2013 roku przedstawiono jednak, w postaci abstraktu konferencyjnego, wyniki badania dla populacji pediatrycznej (abstrakt konferencyjny *Locatelli 2013*) chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina [27].

W zakresie skuteczności wykazano, iż obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 7 z 15 chorych (46,6%), przy czym całkowita odpowiedź wystąpiła u 5 (33,3%), a częściowa odpowiedź u 2 (13,3%) chorych. W odniesieniu do bezpieczeństwa wskazano, iż najczęściej raportowano zdarzenia niepożądane o słabym bądź umiarkowanym nasileniu. Wśród trzech najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (bez względu na stopień nasilenia) wymieniono nudności, gorączkę oraz parestezję. Działania niepożądane odnotowano u 3 chorych [27].

I. CHŁONIAK HODGKINA

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla brentuksymabu vedotin, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* [5], stanowią dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+:

- ⊕ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ASCT, ang. *autologous stem cell transplant*) lub
- ⊕ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.

Należy podkreślić, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/oporność wystąpiły w przeszłości, np. po I linii leczenia.

W oparciu o opinię Konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej populację docelową poszerzono o populację dzieci w wieku od 12 do 18 lat.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniak Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL), inaczej ziarnica złośliwa, to choroba nowotworowa układu chłonnego. Charakteryzuje ją obecność nowotworowych komórek Reed-Sternberga (komórki R-S) oraz komórek Hodgkina otoczonych komórkami odczynowymi. Choroba rozwija się w obrębie węzłów chłonnych (najczęściej szyjnych) z tendencją do szerzenia się przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w późniejszym stadium drogą krwi [48, 49, 78].

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) wyróżnia się następujące typy histopatologiczne chłoniaka Hodgkina:

- ⊕ postać guzkowa z przewagą limfocytów (NLPHL, ang. *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*);
- ⊕ klasyczny chłoniak Hodgkina, który dzieli się na 4 kolejne podtypy:
 - ⊕ ze stwardnieniem guzkowym, stanowiący 60-80% przypadków;
 - ⊕ mieszanokomórkowy, 15-20% przypadków;
 - ⊕ bogaty w limfocyty, 5% przypadków;
 - ⊕ zubożony w limfocyty, mniej niż 1% przypadków [48, 78].

Klasyczny chłoniak Hodgkina stanowi 95% wszystkich przypadków tej choroby [48].

Typy histopatologiczne HL różnią się charakterystyką kliniczną, obecnością infekcji wirusa Epsteina-Barr (EBV, ang. *Epsteina-Barr virus*) oraz obecnością markerów aktywowanych limfocytów B [48, 49].

Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Charakterystyka komórek ziarnicznych w zależności od typu histopatologicznego HL

Typ HL	Rodzaj komórek	Zwłóknienie	Marker				EBV w komórkach R-S
			CD15	CD30	CD20	CD45	
Klasyczny HL	R-S jednojądrzaste i lakularne	powszechne	+	+	+/-	-	+ w 50-70% przypadków
NLPHL	Limfocyty, histiocyty lub komórki „popcorn”	rzadko	-	-	+	+	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie [49]

3.3. Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina stanowi około 30% zachorowań na wszystkie chłoniaki. Wskazuje się, iż zachorowalność na ten nowotwór ma charakter stały i w krajach rozwiniętych wynosi około 2-3 przypadków/100 000/rok. Obserwuje się 2 szczyty zachorowalności: w 2.-3. dekadzie życia oraz po 50. roku życia. Na ogół mężczyźni chorują nieznacznie częściej niż kobiety [48, 72, 78].

W Polsce odnotowuje się 800-1 000 nowych zachorowań rocznie. Wskaźnik umieralności wynosi 1/100 000 [49]. Na podstawie danych epidemiologicznych dostępnych na stronie Centrum Onkologii [24] można wskazać, iż w Polsce w roku 2011 odnotowano 762 nowe przypadki HL, w tym 371 wśród mężczyzn oraz 391 wśród kobiet. Natomiast liczba zgonów z powodu chłoniaka Hodgkina w 2011 roku wyniosła 177, w tym 104 u mężczyzn oraz u 73 kobiet. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Zachorowalność i umieralność na chłoniaka Hodgkina w latach 2005-2011 w Polsce

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011							
Płeć	Liczba chorych*													
	Zachorowalność													
M	412	804	379	761	358	739	359	706	380	730	334	694	371	762
K	392		382		381		347		350		360		391	
	Umieralność													
M	186	327	151	292	166	298	123	233	122	202	111	189	104	177
K	141		141		132		110		80		78		73	

*nie uwzględniono danych dla grupy wiekowej 0-9 lat

Źródło: opracowanie własne na podstawie [24]

Nie odnaleziono dokładnych danych dotyczących rozpowszechnienia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina. Jednak wykorzystano możliwość ich oszacowania na podstawie danych dotyczących zachorowalności oraz odsetka nawrotów lub oporności na leczenie.

Zakładając, że w Polsce w 2011 roku HL został rozpoznany u 762 osób – a w literaturze przedmiotu wskazuje się, iż u 5-10% chorych wystąpi oporność na leczenie oraz u 10-30% nastąpi nawrót choroby, można oszacować, iż oporność na leczenie wystąpi u 38-76 chorych, a nawrót u 76-229 chorych [3].

Standardową terapią u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL jest chemioterapia wysokodawkowa, po której następuje autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. W literaturze przedmiotu wskazuje się, iż u około 50% z tych chorych nastąpi nawrót lub brak odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem ASCT [30, 33, 37, 47].

Wielkość populacji, która potencjalnie może być leczona BV będzie mniejsza ze względu na fakt, iż tylko część chorych będzie po terapii ASCT lub co najmniej dwóch innych wcześniejszych terapiach. Wielkość populacji docelowej zostanie oszacowana dokładnie w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.4. Etiologia i patomechanizm

Etiologia choroby pozostaje nieznana. Wśród potencjalnych czynników etiologicznych wymienia się:

- ⊗ zakażenia wirusowe: m.in.: wirusem Epsteina-Barr, ludzkim wirusem opryszczki typu 6, cytomegalowirusem;
- ⊗ promieniowanie jonizujące;
- ⊗ immunosupresję [49].

Ponadto sugeruje się wpływ predyspozycji genetycznych oraz czynników środowiskowych w etiologii HL, gdyż u rodzeństwa tej samej płci chorych na HL ryzyko rozwoju choroby jest 10-krotnie wyższe, a w przypadku bliźniąt jednojajowych 100-krotnie wyższe w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi oraz z populacją ogólną. Zwiększone ryzyko zachorowania występuje również u osób o wyższym statusie socjoekonomicznym i mniejszą liczbą rodzeństwa, co wiązać można ze zmniejszoną ekspozycją na czynniki zakaźne w dzieciństwie. Poza tym częstość zachorowań na HL zwiększa się około 2-krotnie u osób palących tytoń [49, 78].

Wskazuje się, że wytworzenie się nowotworowego klonu w HL jest bezpośrednim następstwem utraty supresyjnego działania genu *p53* na wzrost komórek. W patogenezie choroby zwraca się również uwagę na znaczenie cytokin (interleukiny 1, interleukiny 2 oraz czynnika martwicy nowotworu) oraz chemokin (w tym klasy CC, CXC, CX3C) wytwarzanych przez komórki nowotworowe R-S, które wpływają na zmianę składu i funkcji komórek w otaczającym je mikrośrodowisku oraz na kształtowanie specyficznego histopatologicznego wyglądu węzłów chłonnych [38, 49].

3.5. Objawy

Głównym objawem chłoniaka Hodgkina jest niebolesne powiększenie węzłów chłonnych, które występuje u ok. 95% chorych. Najczęściej dochodzi do zajęcia węzłów umiejscowionych:

- ⊗ powyżej przepony: szyjnych i śródpiersia (60-80%) oraz pachowych (20-40%);

a rzadziej:

- ⊗ poniżej przepony: pachwinowych i zaotrzewnowych (10-20%).

Zajęcie kolejnych węzłów chłonnych następuje przez ciągłość na przyległe okolice. W późniejszych stadiach choroby dochodzi do rozsiewu drogą krwionośną i zajęcia odległych struktur limfatycznych oraz narządów wewnętrznych [49, 78].

W przypadku zajęcia węzłów w śródpiersiu mogą pojawić się dodatkowe objawy, takie jak duszność, uporczywy kaszel, objawy zespołu żyły głównej górnej. Natomiast powiększenie węzłów w przestrzeni zaotrzewnowej może być przyczyną dyskomfortu w jamie brzusznej oraz trudności w oddawaniu moczu [49, 78].

Dodatkowo, u około 30% chorych odnotowuje się objawy nieswoiste, zwane inaczej objawami B, do których należą:

- ⊗ utrata masy ciała o 10% w czasie ostatnich 6 miesięcy;
- ⊗ gorączka powyżej 38°C utrzymująca się przez co najmniej 2 tygodnie niewynikająca z zakażenia;
- ⊗ wzmożona potliwość w nocy niewynikająca z zakażenia [49, 78].

Obserwuje się również inne objawy ogólne, takie jak:

- ⊗ znaczne osłabienie;
- ⊗ nadmierna męczliwość;
- ⊗ świąd skóry;
- ⊗ nietolerancja alkoholu [49, 78].

A także objawy pozawęzłowe, do których należą:

- ⊗ powiększenie śledziony;
- ⊗ powiększenie wątroby;
- ⊗ zmiany ziarnicze w: kościach (u 10-30% chorych), nerkach (u 13%), macicy (u 10%), jajnikach i pęcherzu moczowym (po 5%), skórze (u 4%), ośrodkowym układzie nerwowym (2%) oraz w jądrach (0,5% chorych) [49, 78].

3.6. Rozpoznanie

Za podstawowe kryterium rozpoznania chłoniaka Hodgkina uznaje się badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki. W badaniu mikroskopowym obecne są atypowe komórki Hodgkina (komórki R-S). Stanowią

one 0,1-10% [48, 49] tkanki ziarnicznej i otoczone są komórkami odczynowymi, tj.: limfocytami, eozynofilami, histiocytami, neutrofilami, plazmocytami oraz fibroblastami. W badaniu immunofenotypowym klasycznego HL wskazuje się na obecność markerów aktywowanych limfocytów B – CD30 oraz CD15 (w 75-85% przypadków), natomiast nie wykazuje się CD45, natomiast CD20 jest wykrywane u części chorych [48, 49].

Po ustaleniu rozpoznania kolejnym etapem w diagnostyce HL jest ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Powszechnie przyjętą jest klasyfikacja z Ann Arbor z 1971 roku [49, 78].

Szczegółowe informacje dotyczące tej klasyfikacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina według klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds

Stopień zaawansowania	
I	zajęcie pojedynczej grupy węzłowej lub narządu limfatycznego (śledziona, grasica, pierścień Waldeyera) albo ograniczone zajęcie 1 narządu pozalimfatycznego
II	zajęcie 2 lub więcej grup węzłowych albo narządu limfatycznego lub zajęcie ograniczone przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego po jednej stronie przepony
III	zajęcie grup węzłowych lub narządu limfatycznego albo zajęcie ograniczone przez ciągłość pojedynczego narządu pozalimfatycznego po obu stronach przepony
IV	rozlane albo uogólnione zajęcie co najmniej 1 narządu pozalimfatycznego z zajęciem grup węzłowych lub bez niego
Objawy ogólne	
A	bez objawów B
B	objawy B (tj. niewyjaśniona gorączka > 38°C, zlewne nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała > 10% w ciągu 6 mies.)
Oznaczenie dodatkowe	
X	obecność masywnych zmian (poszerzenie śródpiersia o > 1/3 szerokości klatki piersiowej na wysokości Th5/6 lub wielkość zmiany węzłowej > 10 cm)
E	zajęcie odosobnione pojedynczego narządu pozalimfatycznego lub przez ciągłość z zajętych węzłów (z wyjątkiem zajęcia wątroby lub szpiku kostnego)

Źródło: opracowanie własne na podstawie [49, 78]

Następnie ustala się kliniczne i patologiczne czynniki rokownicze oraz wydolność narządów krytycznych z powodu działań niepożądanych leków oraz promieniowania jonizującego stosowanego w leczeniu HL [49].

Dodatkowo w diagnostyce HL przeprowadza się następujące badania pomocnicze:

- ⊗ morfologia krwi obwodowej pod kątem występowania: neutrocytozy, eozynofilii, limfocytopenii, małopłytkowości lub niedokrwistości;
- ⊗ morfologia szpiku (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja);
- ⊗ badanie laryngologiczne oraz stomatologiczne;
- ⊗ inne badania laboratoryjne, szczególnie: aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) w surowicy, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, wartość odczynu Biernackiego (OB), stężenie albuminy i β_2 -mikroglobuliny w osoczu, stężenie białka C-reaktywnego, badania wirusologiczne w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C oraz HIV (ang. *human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności);
- ⊗ elektrokardiogram i echokardiografię w celu oceny frakcji wyrzutowej serca;
- ⊗ badania obrazowe, w tym: rentgenografia (RTG), tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej i/lub szyi, jamy brzusznej i miednicy, pozytonowa tomografia emisyjna (PET, ang. *positron emission tomography*) w celu oceny stopnia zaawansowania choroby oraz oceny odpowiedzi na leczenie [49, 78].

3.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

Głównym czynnikiem rokowniczym w HL jest stopień zaawansowania choroby. W stadium I oraz II do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się:

- ⊗ guz śródpiersia zajmujący ponad 1/3 maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej na obrazie TK lub na RTG w projekcji tylnoprzodnej lub guz w innej okolicy w największym wymiarze co najmniej 10 cm;
- ⊗ zajęcie narządów pozalimfatycznych;
- ⊗ obecność objawów B;
- ⊗ zajęcie co najmniej 3 grup węzłów chłonnych;
- ⊗ wynik OB powyżej 50 mm po 1 godz. w przypadku braku objawów B oraz powyżej 30 mm po 1 godz. przy obecności objawów B [49].

Natomiast w stadium III oraz IV wśród niekorzystnych czynników rokowniczych wymienia się:

- ⊗ stężenie albuminy w osoczu poniżej 4,0 g/dl;
- ⊗ stężenie hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl;
- ⊗ liczba leukocytów co najmniej 15 000/ μ l

- ⊗ liczba limfocytów poniżej 600/ μ l lub poniżej 8%;
- ⊗ płeć męska;
- ⊗ wiek co najmniej 45 lat;
- ⊗ IV stopień zaawansowania klinicznego [49].

Jeśli u chorego występują maksymalnie 3 z wyżej wymienionych czynników, to rokowanie jest korzystne - odsetek 5-letniego przeżycia bez nawrotu choroby po leczeniu pierwszego rzutu wynosi 60-80%. Natomiast przy obecności 4 lub więcej z wyżej wymienionych czynników odsetek ten wynosi 40-50%, co oznacza rokowanie niekorzystne [49].

Ponadto, należy pamiętać o odległych następstwach leczenia HL, które mogą być bardzo poważne. Do najpoważniejszych należą: pojawienie się drugiego nowotworu, powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego oraz zaburzenia funkcji endokrynnych, takich jak: zaburzenia czynności tarczycy oraz gonad. Schorzenia te znacząco wpływają na pogorszenie jakości życia chorych [25].

3.8. Leczenie

Szczegółową charakterystykę opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie HL

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia (jeśli nie było to możliwe przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina ogółem):

- ⊗ Wytyczne *Alberta Health Services* (AHS, instytucja administracji rządowej zapewniająca publiczną opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku

2014 dotyczące praktyki klinicznej diagnozowania oraz leczenia chłoniaków (w tym nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina) [65];

- ⊗ Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2014 dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina [70];
- ⊗ Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2014 dotyczące leczenia chłoniaka Hodgkina [73];
- ⊗ Wytyczne *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH, Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii) z roku 2013 dotyczące leczenia opornego i nawrotowego chłoniaka Hodgkina [67];
- ⊗ Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO, agencja administracji rządowej w kanadyjskiej prowincji Ontario doradzająca w dziedzinie onkologii i nefrologii oraz poprawy dostępu do opieki zdrowotnej) z 2013 roku dotycząca zastosowania przeszczepów komórek macierzystych u chorych na chłoniaki [69].

Według wytycznych AHS z 2014 roku w przypadku drugiego oraz kolejnych nawrotów u chorych na HL zaleca się zastosowanie **radioterapii** miejsc pierwotnie zmienionych w przypadku nawrotu miejscowego miejsca uprzednio nienaświetlanego. **Chemioterapię paliatywną** w różnych schematach u chorych objawowych. Ponadto u chorych w wieku poniżej 60 lat, z wynikiem sprawności 0-2 w skali ECOG, u których nawrót choroby po HDC/ASCT nastąpił po ponad roku od przeszczepienia zarekomendowano możliwość przeprowadzenia **allo-SCT**. Tymczasem u chorych u których odnotowano niepowodzenie chemioterapii oraz niepowodzenie ASCT zalecono rozważenie zastosowania **brentuksymabu vedotin**.

Według wytycznych ESMO z 2014 roku w przypadku chorych na HL z nawrotem po leczeniu chemioterapią wysokodawkową i ASCT zaleca się zastosowanie allotransplantacji z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (**RIC/allo-SCT**). Zalecenie to dotyczy chorych w młodym wieku o dobrym stanie zdrowia ogólnego. Natomiast w przypadku chorych z wielokrotnym nawrotem, u których inne terapie nie stanowią opcji leczenia zaleca się rozważenie **terapii paliatywnej** z użyciem **gemcytabiny** lub **bendamustyny**

w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowym RT. Ponadto w omawianych wytycznych wskazuje się, iż **brentuksymab vedotin** zalecany jest u chorych na HL z nawrotem choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach chemioterapii, niekwalifikujących się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i ASCT lub po niepowodzeniu ASCT.

Wytyczne NCCN z roku 2014 zalecają u chorych na HL po niepowodzeniu HDC (ang. *high-dose chemotherapy* – chemioterapia wysokodawkowa)/ASCT lub dwóch schematach chemioterapii wielolekowej **brentuksymab vedotin**. U chorych, którzy otrzymali poniżej 5 punktów w skali Deauville wytyczne te rekomendują zastosowanie HDC/ASCT w skojarzeniu z radioterapią lub bez niej, bądź obserwację z radioterapią lub bez niej.

Wytyczne BCSH z 2013 roku w przypadku chorych z opornością na leczenie lub z podejrzeniem nawrotu po I linii leczenia, u których nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi metabolicznej, rekomendują zastosowanie chemioterapii, która nie powoduje oporności krzyżowej (może zawierać **brentuksymab vedotin** lub **bendamustynę**), w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią. Wytyczne rekomendują również zastosowanie **opieki paliatywnej**, szczególnie w przypadku chorych niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej. Dodatkowo u chorych nietolerujących toksycznego efektu związanego z bardziej inwazyjnym leczeniem należy rozważyć zastosowanie terapii paliatywnej z wykorzystaniem pojedynczych leków lub doustnych schematów wielolekowych z lub bez winblastyny. Natomiast **RIC/allo-SCT** wskazano jako opcję terapii u chorych chemiowrażliwych, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Tymczasem w przypadku nawrotu po ASCT u chorych, u których nie można przeprowadzić allo-SCT należy zastosować terapię zindywidualizowaną, której celem będzie osiągnięcie kontroli choroby. Wśród opcji alternatywnych terapii należy rozważyć zastosowanie **brentuksymabu vedotin**. U niektórych chorych w przypadku nawrotu po ASCT jedyną opcją będzie zastosowanie **opieki paliatywnej**. Ponadto ratunkową **radioterapię** w monoterapii można uznać za opcję terapeutyczną u wybranych chorych, u których nie można przeprowadzić ASCT – chorzy w starszym wieku, z dobrym stanem sprawności oraz z ograniczonym zaawansowaniem choroby w momencie nawrotu.

Zastosowanie **przeszczepu allogenicznego** w leczeniu nawrotowego lub opornego HL rekomenduje CCO z 2012 roku. W dokumencie wskazano, iż allo-SCT można zastosować u chorych chemiowrażliwych posiadających syngenicznego dawcę, u których doszło do niepowodzenia ASCT lub u których przeprowadzenie tego zabiegu nie jest możliwe.

Szczegółowy opis odnalezionych zagranicznych wytycznych przedstawiono poniżej.

Tabela 4.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HL

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
AHS 2014	<p>Pierwszy nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ w przypadku gdy terapią inicjującą była wyłącznie radioterapia: chemioterapia w schemacie ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) x 6-8 cykli ± radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych (20-30Gy) w przypadku nawrotu poza obszarem uprzednio naświetlanym; ⊗ w przypadku gdy w ramach terapii inicjującej zastosowano chemioterapię: ponowne zastosowanie chemioterapii w schemacie GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) lub DICEP (deksametazon, cyklofosfamid, etopozyd, cisplatyna, mesna, kotrimoksazol) następnie chemioterapia wysokodawkowa + ASCT ± radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych (20-30Gy) w miejscu poprzednich zmian. <p>Drugi oraz kolejne nawroty:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych w przypadku nawrotu miejscowego uprzednio nienaświetlanego miejsca; ⊗ chemioterapia paliatywna u chorych symptomatycznych, z wykorzystaniem schematów: GDP, COPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), ChIVPP (chlorambucyl, winblasyna, prokarbazyna, prednizon), CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon) lub winblastyny; ⊗ allo-SCT wyłącznie u zdecydowanych na przeszczepienie chorych w wielu poniżej 60 lat, z wynikiem sprawności 0-2 w skali ECOG, u których nawrót choroby po HDC/ASCT nastąpił po ponad roku od przeszczepienia; ⊗ brentuksymabu vedotin u chorych, u których odnotowano niepowodzenie po chemioterapii w schemacie ABVD lub BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF²) oraz niepowodzeniu ASCT. 	b/d
ESMO 2014	<p>Zastosowanie allotransplantacji z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC/allo-SCT) powinno zostać rozważone u młodych chemiowrażliwych chorych z dobrym stanem ogólnym i nawrotem po leczeniu chemioterapią wysokodawkową i ASCT. Jednakże RIC/allo-SCT nie jest standardem leczenia HL i jeśli to tylko możliwe powinien być wykonywany w ramach badań klinicznych.</p>	III C
	<p>W przypadku chorych z wielokrotnym nawrotem, u których inne terapie nie stanowią opcji leczenia należy rozważyć opiekę paliatywną z użyciem gemcytabiny lub bendamustyny w monoterapii lub z miejscowym RT.</p>	b/d
	<p>W przypadku chorych po niepowodzeniu ASCT należy rozważyć zastosowanie brentuksymabu vedotin lub udział w badaniach klinicznych nowych leków.</p>	III B
<p>Brentuksymab vedotin stanowi również opcję leczenia u chorych na HL z nawrotem choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, którzy niekwalifikują się do leczenia chemioterapią wysokodawkową i ASCT.</p>	b/d	

² ang. *granulocyte colony-stimulating factor* – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
NCCN 2014	<p>W przypadku chorych na klasycznego HL opornego na leczenie zaleca się, w zależności od liczby punktów uzyskanych w ocenie PET w skali Deauville³:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dla wyniku 1-4: HDC/ASCT z radioterapią lub bez niej bądź obserwację z radioterapią lub bez niej (jeśli uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie i HDC/ASCT są przeciwwskazane); ⊗ dla wyniku 5: brentuksymab vedotin. 	2A
	<p>Brentuksymab vedotin stanowi opcję leczenia wskazaną u chorych na klasycznego HL po niepowodzeniu HDC/ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych schematach chemioterapii wielolekowej.</p>	2A
BCSH 2013	<p>W przypadku chorych prawdopodobnie nietolerujących toksycznego efektu związanego z działaniem leczenia bardziej inwazyjnego należy rozważyć zastosowanie opieki paliatywnej z wykorzystaniem monoterapii lub doustnego schematu wielolekowego +/- winblastyna podawana dożylnie.</p>	2C
	<p>Dostępne dowody nie potwierdzają zasadności stosowania podtrzymujących terapii cytotoksycznych po ASCT.</p>	1C
	<p>Należy jak najwcześniej rozważyć zastosowanie opieki paliatywnej, szczególnie w przypadku chorych niekwalifikujących się do HDC.</p>	1C
	<p>RIC/allo-SCT stanowi opcję leczenia wskazaną u młodszych chorych chemiowrażliwych, którzy posiadają odpowiedniego dawcę oraz u których doszło do niepowodzenia ASCT.</p>	2B
	<p>Ratunkowa RT w monoterapii może być uznana za opcję terapeutyczną u wybranych chorych, u których nie można przeprowadzić ASCT, w szczególności u chorych w starszym wieku, z dobrym stanem sprawności oraz z ograniczonym zaawansowaniem choroby w momencie nawrotu.</p>	2B
	<p>W przypadku pierwotnej oporności na leczenie lub podejrzenia nawrotu po I linii leczenia, gdy nie osiągnięto całkowitej odpowiedzi metabolicznej można zastosować chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (może zawierać brentuksymab vedotin lub bendamustynę) ±RT.</p>	b/d
<p>W przypadku nawrotu po ASCT celem terapii jest osiągnięcie wystarczającej odpowiedzi na leczenie, która pozwoli na przeprowadzenie allo-SCT. U chorych, u których nie można przeprowadzić allo-SCT leczenie powinno być zindywidualizowane, u niektórych chorych najbardziej odpowiednim podejściem będzie zastosowanie opieki paliatywnej, jednak u większości chorych w tej grupie należy dążyć do osiągnięcia kontroli choroby. Zastosowanie brentuksymabu vedotin należy rozważyć jako opcję wśród alternatywnych terapii. Przy czym wybór opcji terapeutycznej zależy od uprzednio zastosowanego leczenia.</p>	b/d	

³ 5-punktowa skala wg kryteriów z Deauville wykorzystywana jest do wizualnej interpretacji obrazów PET-TK. Obrazy są punktowane według wychwytu fluorodeoksyglukozy w miejscach początkowo zajętych przez chłoniaka, jako: 1) brak wychwytu, 2) wychwyt nie niżej niż w obrębie śródpiersia, 3) wychwyt w obrębie wątroby, 4) umiarkowany wzrost wychwytu poza wątrobą, 5) znaczny wzrost wychwytu poza wątrobą i/lub nowe zmiany. Wyniki 1-2 uznawane są jako negatywne, a 3-5 jako pozytywne [41]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
CCO 2012	Zastosowanie przeszczepu allogenicznego w terapii chłoniaków rekomenduje się w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie HL u chorych chemiowrażliwych, którzy posiadają syngenicznego dawcę (bliźniak jednojajowy) oraz u których doszło do niepowodzenia ASCT lub nie jest możliwe zebranie wystarczającej liczby komórek macierzystych niezbędnych do wykonania takiego przeszczepu.	b/d

*Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

Wytyczne ESMO 2014

III – dowody pochodzące z prospektywnych badań kohortowych

B – silny lub umiarkowany dowód skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną; ogólnie rekomendowany

C – niedostateczny dowód skuteczności lub korzyść nie przewyższa ryzyka lub szkód (działania niepożądane, koszty); opcjonalny

Wytyczne NCCN 2014

2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN co do zasadności rekomendacji

Wytyczne BCSH 2013

1 – silna rekomendacja wydana, gdy istnieje pewność, że korzyści z leczenia przeważają lub nie przeważają nad ryzykiem związanym z leczeniem. Rekomendacja ta może być zastosowana u większości chorych. Leczenie oceniane jest jako "zalecane"

2 – słaba rekomendacja wydana, gdy pewność co do wielkości korzyści lub jej braku jest mniejsza niż w przypadku rekomendacji 1. Rekomendacja ta może być zastosowana u poszczególnych chorych po indywidualnej ocenie. Leczenie oceniane jest jako "sugerowane"

B – umiarkowana jakość dowodów. Prawdopodobnie kolejne badania mogą zmienić ocenę korzyści z leczenia. Dowody pochodzące z badań randomizowanych z istotnymi ograniczeniami (tj. niespójne wyniki, brak precyzji - szerokie przedziały ufności lub błędy metodologiczne jak brak zaślepienia, duże utraty chorych w okresie obserwacji, niepowodzenie analizy wyników w ramach populacji ITT⁴) lub silne dowody z badań obserwacyjnych bądź opisy przypadków (duże lub bardzo duże i spójne oszacowanie wielkości wpływu leczenia lub przedstawienie zależności odpowiedzi na leczenie od dawki)

C – niska jakość dowodów. Bardzo prawdopodobne, że kolejne badania zmienią ocenę efektu leczenia. Dowody pochodzące z badań obserwacyjnych, opisów przypadków lub opinii

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [67, 69, 70, 73]

⁴ ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

3.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujących aktualne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina.

Odnaleziono jedynie rekomendacje dotyczące terapii z wykorzystaniem BV.

Rekomendacje dla brentuksymabu vedotin, które dotyczyły populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkinga CD30+:

- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2014 roku [80];
- ⊕ Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2013 [66];
- ⊕ Rekomendacja *Haute Autorite de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2013 [71];
- ⊕ Rekomendacja *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (PCORD, kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii) [75].

Brentuksymab vedotin otrzymał dwie pozytywne i jedną negatywną rekomendację. Natomiast PCORD w 2013 roku wydał dla BV rekomendację zarówno pozytywną, jak i negatywną, w zależności od wskazania.

Rekomendacje pozytywne zostały wydane przez SMC w 2014 roku i HAS w 2013 roku, a powodem ich wydania były znaczne korzyści wynikające z leczenia z zastosowaniem analizowanej technologii. PCORD w 2013 roku zarekomendował finansowanie BV w monoterapii u chorych na nawrotowego lub opornego HL po niepowodzeniu ASCT (pod warunkiem obniżenia kosztu leku). Natomiast w przypadku chorych, u których ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia, finansowanie BV nie zostało

zarekomendowane z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność leczenia w tej populacji. AWMSSG w roku 2013 wydało rekomendację negatywną, która była wynikiem niezłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji znajduje się w poniżej tabeli.

Tabela 5.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania i stosowania leków w populacji docelowej

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2014	Pozytywna	<p>Rekomendacja: BV jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.</p> <p>Powód: znaczne korzyści wynikające z leczenia obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ poprawę jakości życia (szybkie ustąpienie objawów choroby, bardziej dogodna forma dawkowania); ⊕ wydłużenie prognozowanego czasu przeżycia u wybranych chorych w porównaniu z leczeniem alternatywnym; ⊕ mniejsza częstość występowania działań niepożądanych u niektórych chorych w porównaniu z chemioterapią.
AWMSG 2013	Negatywna	<p>Rekomendacja: BV nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego HL CD30+, po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.</p> <p>Powód: podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku.</p>
HAS 2013	Pozytywna	<p>Rekomendacja: BV jest rekomendowany do użytku szpitalnego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego HL CD30+, po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.</p> <p>Powód: znaczne korzyści wynikające z leczenia.</p>
PCORD 2013	Pozytywna/ Negatywna	<p>Rekomendacja: finansowanie BV w monoterapii jest rekomendowane w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego HL po ASCT, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0-1, pod warunkiem, że koszt leku zostanie obniżony do akceptowalnego poziomu.</p> <p>Powód: odnotowano istotny odsetek chorych z trwałą odpowiedzią całkowitą.</p> <p>Rekomendacja: finansowanie BV w monoterapii nie jest rekomendowane w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego HL, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.</p> <p>Powód: brak wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność leczenia w tej populacji chorych.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [66, 71, 75, 80]

3.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie HL

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument, opublikowany przez polską organizację, opisujący aktualne standardy postępowania w terapii chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina:

- ⊗ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z roku 2013, dotyczące postępowania w HL [78].

Zalecenia PTOK dotyczące leczenia nawrotu lub opornej postaci HL:

Standardem postępowania w leczeniu tych postaci HL jest zastosowanie chemioterapii alternatywnej do I linii. Zaleca się, by protokół chemioterapii II linii cechował się skutecznością przeciwnowotworową i niską toksycnością, w szczególności wobec krwiotwórczych komórek macierzystych. Z powodu braku badań randomizowanych nie wskazuje się na protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej zalicza się schematy oparte na cisplatinie:

- ⊗ cisplatylna, cytarabina, deksametazon (DHAP);
- ⊗ etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatylna (ESHAP);
- ⊗ doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatylna (ASHAP);
- ⊗ ifosfamid, karboplatyna, etopozyd (ICE);

oraz na gemcytabinie:

- ⊗ ifosfamid, gemcytabina, winorelbina (IGEV);
- ⊗ gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna (GVD);
- ⊗ gemcytabina, deksametazon, cisplatylna (GDP).

Na wybór terapii II linii wpływa doświadczenie ośrodka, stan kliniczny chorego, obecności chorób współistniejących, rodzaj stosowanego leczenia I linii oraz uprzednio stosowana radioterapia. Chorych należy poddać ocenie po 2 kursach chemioterapii. W sytuacji braku osiągnięcia co najmniej częściowej remisji zaleca się zmianę protokołu.

Natomiast w przypadku uzyskania odpowiedzi po zastosowaniu 2-4 cykli leczenia ratunkowego zaleca się zastosowanie HDC najczęściej według schematu zawierającego karmustynę, etopozyd, Ara-C i melfalan, którego celem jest wspomaganie ASCT. Metoda ta pozwala na uzyskanie trwałych odpowiedzi u około 50-60% chorych z nawrotem/oporną postacią HL, wiąże się jednak ze znaczną toksycznością.

Wśród negatywnych czynników rokowniczych u chorych z nawrotem/opornych przed zastosowaniem ASCT wymienia się wznowę w czasie krótszym niż 12 miesięcy, stadium III/IV według klasyfikacji Ann Arbor w nawrocie oraz wznowę w miejscach uprzednio napromienianych. Najlepsze wyniki uzyskuje się u osób z późną wznową (ponad 12 mies.) i z zachowaną chemiowrażliwością, podczas gdy grupą, że szczególnie złym rokowaniem są chorzy pierwotnie oporni na chemioterapię.

Zastosowanie allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *allogeneic stem cell transplantation*, allo-SCT) budzi wątpliwości, przede wszystkim z powodu wysokiej śmiertelności okołoprzeszczepowej (ang. *transplant-related mortality*), która sięga nawet 50% przy chemioterapii mieloablacyjnej. Zastosowanie kondycjonowania o zredukowanej intensywności (ang. *reduced-intensity conditioning*, RIC) pozwala na uzyskanie długoletniego przeżycia u 20-30% chorych. Allo-SCT można zastosować po wcześniejszym udokumentowanym niepowodzeniu ASCT.

W nawrotowej/opornej postaci HL nie należy stosować radioterapii w monoterapii. Można ją stosować u chorych ze zlokalizowaną późną wznową, bez objawów ogólnych oraz innych czynników ryzyka. W tej grupie zastosowanie radioterapii jako jedynej opcji terapeutycznej pozwala na osiągnięcie u ponad 70% chorych całkowitej remisji i u ponad 50% 5-letnich przeżyć. Ponadto radioterapia może być też wykorzystywana w leczeniu skojarzonym do eliminacji zmian pozostających po chemioterapii ratunkowej.

W grupie chorych, u których istnieją **przeciwwskazania do ASCT i/lub allo-SCT**, np. ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące stosuje się konwencjonalną chemioterapię w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią. Natomiast w grupie chorych **z późnym nawrotem** wykorzystuje się ponownie leki zastosowane w leczeniu I linii lub nowe leki w ramach kontrolowanych badań klinicznych, takie jak **brentuksymab vedotin**.

Podsumowując, aktualnie dostępne wytyczne postępowania w praktyce klinicznej w Polsce – wytyczne PTOK 2013 – wskazują, iż w przypadku nawrotu lub opornej postaci chłoniaka

Hodgkina do najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej terapii zalicza się schematy oparte na cisplatynie oraz na gemcytabinie. Należy jednak zauważyć, iż w omawianych wytycznych leczenie w przypadku nawrotu lub oporności dotyczy zastosowania terapii II linii, w ramach której stosuje się chemioterapię ratunkową, której celem jest umożliwienie zastosowania wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepieniem autologicznym. Zatem jest to populacja niezgodna z populacją docelową, gdyż BV znajduje zastosowanie w przypadku nawrotu choroby po ASCT lub gdy ASCT nie może być wykonane ze względu na oporność choroby na chemioterapię (po przynajmniej 2 liniach). W wytycznych wskazano jedynie, iż po niepowodzeniu ASCT można zastosować przeszczepienie allogeniczne. Natomiast w przypadku przeciwwskazania do ASCT i/lub allo-SCT można zastosować konwencjonalną chemioterapię opcjonalnie w skojarzeniu z radioterapią, bez wskazania konkretnych schematów.

W populacji docelowej brak jest zatem polskich rekomendacji określających schemat uznany za standard postępowania.

3.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina przeszukano stronę internetową AOTMiT.

Łącznie odnaleziono 9 dokumentów dla: brentuksymabu vedotin, bendamustyny, gemcytabiny, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny.

Rekomendacje dotyczące brentuksymabu vedotin:

W odniesieniu do BV odnaleziono 1 dokument wydany przez Prezesa AOTMiT oraz 1 dokument wydany przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊗ Rekomendacja nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris®, brentuksymab vedotin w ramach programu lekowego: leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T) [54];

- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” [64].

Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris® w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C.81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Uzasadniając rekomendację wskazano, że Adcetris® wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po ASCT. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie w omawianym wskazaniu nie udokumentowano przewagi stosowania BV nad schematami chemioterapii stosowanymi w przypadku nawrotu lub chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Ponadto wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie potwierdzają, aby brentuksymab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoeconomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania BV znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo.

Rekomendacje dotyczące bendamustyny:

W odniesieniu do bendamustyny (BEN) odnaleziono 1 rekomendację Prezesa AOTMiT oraz 1 stanowisko i 1 opinię wydane przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊗ Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10⁵: C81 z rozszerzeniami, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej [54];
- ⊗ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu

⁵ ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami realizowanego w ramach „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [55];

- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact® (Bendamustinum hydrochloridum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [60].

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oraz Rada Przejrzystości 28 stycznia 2014 roku wydały 2 dokumenty uznające za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, z jego ograniczeniem do przypadków uzasadnionych klinicznie.

28 października 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania preparatu leku Levact® (bendamustinum hydrochloridum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu opornych i nawrotowych chłoniaków Hodgkina.

Rekomendacje dotyczące gemcytabiny:

W odniesieniu do gemcytabiny odnaleziono 1 opinię wydaną przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊕ Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [62].

Rada Przejrzystości AOTMiT w 2013 roku wydała pozytywną opinię (warunkową) dotyczącą objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii. Opinia dotyczyła m.in. chłoniaka Hodgkina. Rada zaproponowała ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami

choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, po którym powinna nastąpić ponowna weryfikacja wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej.

Rekomendacje dotyczące liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej:

W odniesieniu do doksorubicyny odnaleziono 1 opinię wydaną przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊗ Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Myocet® (doxorubicin), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego [61].

W 2013 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania leku Myocet® (doxorubicin) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85), w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.

Rekomendacje dotyczące pegylowanej liposomalnej doksorubicyny:

W odniesieniu do pegylowanej liposomalnej doksorubicyny odnaleziono 1 rekomendację wydaną przez Prezesa AOTMiT oraz 1 stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊗ Rekomendacja nr 138/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 i C83.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej [56];

- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 81.9, C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [57].

Prezes AOTMiT w 2014 roku wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania pegylowanej liposomalnej doksorubicyny w leczeniu HL. Powodem odmownej decyzji Prezesa AOTMiT był brak dowodów naukowych wskazujących na rodzaj doksorubicyny (doksorubicyna konwencjonalna, liposomalna pegylowana, liposomalna niepegylowana) jaki powinien być stosowany w leczeniu chorych na HL, jak również brak wiarygodnych dowodów naukowych uniemożliwiający wykonanie analizy kosztowej.

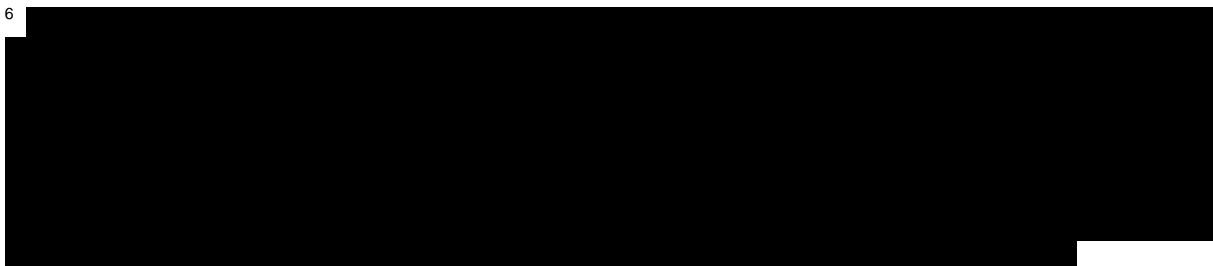
Stanowisko Rady Przejrzystości z 2014 roku wskazuje, iż Rada uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81.9 (chłoniak Hodgkina, nieokreślona), C83.9 (rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Rada wskazuje, iż doksorubicyna liposomalna pegylowana jest znacząco mniej kardiotoksyczna od samej doksorubicyny, stąd lekarze mają podstawę, aby w grupie chorych z uszkodzonym mięśniem sercowym rozważać zastosowanie doksorubicyny liposomalnej.

3.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu weryfikacji praktyki klinicznej w Polsce w okresie lipiec-wrzesień 2014 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych⁶ w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+:

- ⊕ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku;

⁶



- ⊗ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku 12.1. Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

Na podstawie wyników badania ankietowego ustalono, iż rocznie do ośrodków trafia od 10 do 50 chorych z nowozdiagnozowanym chłoniakiem Hodgkina. Najważniejszym czynnikiem rokującym u chorych na chłoniaka Hodgkina po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych jest czas do wystąpienia nawrotu choroby. Spośród 9 ankietowanych klinicystów 6 wskazało, iż najbardziej niekorzystne jest wystąpienie nawrotu w czasie do 12 miesięcy od przeszczepu komórek macierzystych. Według opinii jednego z ekspertów okres ten jest nawet krótszy i wynosi poniżej 6 miesięcy.

Zgodnie z opinią 7 z 9 ekspertów obecnie w Polsce nie są dostępne żadne skuteczne metody leczenia systemowego dla chorych ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem (z nawrotem w czasie do 12 miesięcy od ASCT), a głównym sposobem leczenia jest **opieka paliatywna** lub udział w badaniach klinicznych.

Na podstawie wyników z badania ankietowego stwierdzono, iż w ramach świadczeń opieki paliatywnej wykorzystuje się przede wszystkim **chemioterapię paliatywną**. Klinicyści najczęściej wskazywali na następujące interwencje stosowane u chorych ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem:

- ⊗ **bendamustyna** w monoterapii oraz w różnych schematach;
- ⊗ **gemcytabina** w monoterapii oraz w różnych schematach;
- ⊗ schematy chemioterapii **ICE**, **IGEV** oraz **GVD**.

Ponadto, w ramach opieki paliatywnej wskazywano również na radioterapię paliatywną, leczenie zakażeń, przetaczanie preparatów krwiopochodnych, stosowanie GSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) czy leki przeciwbólne.

Najczęściej wskazywane terapie stosowane w leczeniu pozostałych chorych w tym wskazaniu (z nawrotem po ASCT w okresie powyżej 12 miesięcy) według odpowiedzi ekspertów to chemioterapia lub chemioterapia paliatywna, radioterapia lub radioterapia

paliatywna oraz **allo-SCT** (allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych). Przy czym wśród najczęściej wymienionych schematów chemioterapii znalazły się **ICE, IGEV** oraz **DHAP**.

Na podstawie badania ankietowego wyznaczono również praktykę kliniczną u chorych po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. W populacji tej wyodrębniono terapie stosowane u chorych z chemoopornością oraz bez chemooporności.

Klinicyści byli zgodni, że dla chorych, u których stwierdzono chemooporność standardowym leczeniem pozostaje **opieka paliatywna**.

Klinicyści zostali poproszeni również o wskazanie leczenia, jakie stosuje się u chorych na chłoniaka Hodgkina po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach, u których nie stwierdzono chemooporności, a dla których chemioterapia wielolekowa lub ASCT nie stanowi opcji leczenia. Wśród ankietowanych najczęściej wskazywanymi terapiami były chemioterapia lub chemioterapia paliatywna, wśród których najczęściej wymieniano:

- ⊗ **bendamustynę**;
- ⊗ **gemcytabinę** w monoterapii oraz w różnych schematach chemioterapii wielolekowej;
- ⊗ chemioterapię w schemacie **DHAP**.

Podsumowując, aktualna praktyka kliniczna w Polsce w zakresie terapii nawrotowego oraz opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina obejmuje:

- ⊗ **allo-SCT**;
- ⊗ **radioterapię i radioterapię paliatywną**;
- ⊗ **chemioterapię i chemioterapię paliatywną w tym:**
 - ⊗ **bendamustynę w monoterapii oraz w różnych schematach chemioterapii wielolekowej**;
 - ⊗ **gemcytabinę w monoterapii oraz w różnych schematach chemioterapii wielolekowej**;
 - ⊗ **chemioterapię w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD**.

Jednocześnie należy podkreślić, iż wyniki badania ankietowego wskazują na dużą różnorodność stosowanych opcji leczenia, potwierdzając tym samym brak standardu postępowania w analizowanej populacji docelowej (wykazanego na podstawie analizy

wytycznych PTOK 2013, rozdział 3.8.3). Ponadto w praktyce klinicznej można zaobserwować sprzeczności w podejściu terapeutycznym np. zastosowanie chemioterapii u chorych, u których chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. Można przypuszczać, iż dzieje się tak ze względu na młody wiek części chorych (jeden ze szczytów zachorowalności przypada na 2.-3. dekadę życia), u których ogólny stan zdrowia pozwala na podjęcie próby wyleczenia z wykorzystaniem chemioterapii + przeszczepienia, pomimo oporności na tego rodzaju terapię.

4. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Populację docelową dla brentuksymabu vedotin stanowią dzieci od 12 r.ż. oraz dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, CD30+, którzy są:

- ⊕ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
- ⊕ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

Zagraniczne wytyczne wskazują, iż w przypadku chorych na HL z nawrotem po niepowodzeniu leczenia chemioterapią wysokodawkową i ASCT niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej i/lub ASCT zaleca się zastosowanie allotransplantacji z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności (RIC/allo-SCT) lub opieki paliatywnej. Przy czym zalecenie dotyczące allo-SCT ograniczono do chorych w młodym wieku, o dobrym stanie zdrowia ogólnego oraz do chorych chemiowrażliwych. Natomiast u chorych z wielokrotnym nawrotem, u których inne terapie nie stanowią opcji terapeutycznej zaleca się terapię paliatywną z wykorzystaniem gemcytabiny lub bendamustyny w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowym RT. Ponadto ratunkową radioterapię w monoterapii uznaje się za opcję terapeutyczną u wybranych chorych niekwalifikujących się do ASCT.

W odniesieniu do populacji docelowej polskie zalecenia wskazały, iż w przypadku udokumentowanego uprzedniego niepowodzenia ASCT u chorych można zastosować allo-SCT. Natomiast, u chorych u których istnieją przeciwwskazania do ASCT i/lub allo-SCT stosuje się konwencjonalną chemioterapię w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią. Nie wskazano przykładowych schematów chemioterapii. Dodatkowo, wskazano,

iż radioterapia może być wykorzystywana jedynie w leczeniu skojarzonym w celu eliminacji zmian pozostających po chemioterapii ratunkowej.

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w okresie lipiec-wrzesień 2014 roku (załącznik 12.1.), którego celem było ustalenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce dodatkowo wskazano opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu chorych ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem. W grupie chorych po ASCT są to chorzy z nawrotem w czasie do 12 miesięcy od przeprowadzenia przeszczepu, natomiast wśród chorych po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach są to chorzy z chemoopornością.

Wyniki badania ankietowego wykazały, iż obecnie w Polsce nie są dostępne żadne skuteczne metody leczenia systemowego dla chorych ze szczególnie niekorzystnym rokowaniem (z nawrotem w czasie do 12 miesięcy od ASCT), a głównym sposobem leczenia jest opieka paliatywna, w ramach której stosuje się przede wszystkim radioterapię paliatywną oraz chemioterapię paliatywną. Do najczęściej wskazywanych przez klinicystów interwencji można zaliczyć bendamustynę w monoterapii oraz w różnych schematach, gemcytabinę w monoterapii oraz w różnych schematach oraz schematy ICE, IGEV oraz GVD.

Według odpowiedzi ekspertów terapiami najczęściej stosowanymi w leczeniu pozostałych chorych w tym wskazaniu (z nawrotem po ASCT w okresie powyżej 12 miesięcy) są chemioterapia lub chemioterapia paliatywna, radioterapia lub radioterapia paliatywna oraz allo-SCT. Przy czym wśród najczęściej wymienianych schematów chemioterapii znalazły się ICE, IGEV oraz DHAP.

Klinicyści byli zgodni, że dla chorych, u których stwierdzono chemooporność standardowym postępowaniem pozostaje opieka paliatywna. Natomiast najczęściej wskazywanymi terapiami, jakie stosuje się u chorych, u których nie stwierdzono chemooporności były chemioterapia lub chemioterapia paliatywna, wśród których najczęściej wymieniano bendamustynę oraz gemcytabinę w monoterapii i w różnych schematach, oraz chemioterapię w schemacie DHAP.

Ponadto, w odniesieniu do chemioterapii należy mieć na uwadze opinię przedstawioną w [REDACTED] zgodnie z którą dla wielu wielolekowych schematów chemioterapii nie istnieją dowody naukowe wskazujące na ich zastosowanie w populacji docelowej.

Należy również podkreślić, iż w populacji docelowej wskazywaną chemioterapię obok chemioterapii paliatywnej należy rozumieć jako chemioterapię ratunkową, której zastosowanie nie ma na celu wyleczenia chorego, a jedynie uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi na leczenie, która umożliwi przeprowadzenie przeszczepienia. Zatem leczenie chorych na nawrotowego/ opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina należy postrzegać jako proces składający się na leczenie ratunkowe (chemioterapia ± RT), które przygotowuje chorych do zastosowanie procedury przeszczepienia, na którą składa się leczenie kondycjonujące (wysokodawkowa terapia, najczęściej z wykorzystaniem chemioterapii) z następującym po nim właściwym przeszczepieniem. Na każdym z etapów część chorych może nie uzyskać wystarczającej odpowiedzi, która umożliwiłaby zakończenie całego procesu powodzeniem.

5. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [50] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji finansowych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wywnioskowano, że w populacji docelowej brak jest określonego schematu leczenia o wyższej skuteczności, który można by uznać za standard postępowania. Wskazywane przez ankietowanych ekspertów klinicznych sposoby leczenia wskazują na dużą różnorodność stosowanych opcji terapeutycznych. Zatem niewłaściwym byłoby wskazanie

jednego, konkretnego protokołu chemioterapii i uznanie go za właściwy komparator do wykonania analizy porównawczej względem BV.

Na podstawie wskazanych wyżej dokumentów wywnioskowano, że aktualnie obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego HL z uwzględnieniem analizowanych subpopulacji jest stosowanie chemioterapii ratunkowej, która powinna umożliwić przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub chemioterapii paliatywnej.

Z powodu braku protokołu chemioterapii o udowodnionej przewadze nad pozostałymi, zdecydowano, iż wybór komparatorów dokonany zostanie na podstawie wyników badania ankietowego przedstawiającego aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Wśród interwencji najczęściej wskazanych przez klinicystów można wskazać następujące opcje:

- ⊗ bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
- ⊗ gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
- ⊗ chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD.

Na podstawie wytycznych uznano, iż w analizowanej populacji chemioterapia może być stosowana w skojarzeniu z radioterapią.

Na podstawie przedstawionej w powyższym rozdziale analizy stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla produktu *Adcetris*® w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, którzy są po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊗ **w ramach chemioterapii ratunkowej i chemioterapii paliatywnej ± radioterapia:**
 - ⊗ **bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;**
 - ⊗ **gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;**
 - ⊗ **chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD;**
- ⊗ **allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.**

Należy zaznaczyć, iż wskazywana chemioterapia ratunkowa oraz przeszczepienie należy postrzegać jako proces CHEM ± RT ± allo-SCT, nie zaś jako osobne terapie. Proces ten, którego ostatecznym celem jest odbudowa zdrowego szpiku i wyleczenie chorego, składa się na zastosowanie chemioterapii ratunkowej ± RT, następnie zastosowanie leczenia kondycjonującego z następującym po nim przeszczepieniem. Szczegółowy opis tego procesu zamieszczono w rozdziale 5.1.1.

Należy również zaznaczyć, że brak standardów terapii o wyższej skuteczności wskazuje, iż stosowane obecnie protokoły chemioterapii stanowią pewną „klasę terapeutyczną”. Zakłada się zatem, że uwzględnienie w przeglądzie systematycznym innych niż wskazane przez ekspertów klinicznych schematów chemioterapii nie wniosłoby odmiennych argumentów do wnioskowania odnośnie skuteczności leku Adcetris® w porównaniu względem obecnej praktyki klinicznej.

5.1. Komparatory

5.1.1. Allo-SCT

Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych jest jednym z dwóch rodzajów przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (drugim jest przeszczepienie autologiczne), przy czym jako jedyne pozwala na selektywną likwidację patologicznego klonu komórek nowotworowych. W transplantacji allogenicznej komórki macierzyste uzyskuje się z tkanki dawcy, który jest dobierany do chorego na poziomie zgodności genetycznej. Optymalnym dawcą jest brat lub siostra chorego, jednakże ich dostępność w Polsce wynosi 15-30%, dlatego dawcami są również osoby niespokrewnione z chorym [31, 39, 51].

Celem przeszczepienia jest zniszczenie komórek nowotworowych oraz wymiana komórek macierzystych szpiku kostnego i odbudowa zdrowego szpiku. Na procedurę przeszczepienia składają się zastosowanie chemioterapii ratunkowej ± RT, następnie zastosowanie leczenia kondycjonującego mieloablacyjnego lub kondycjonowania o zredukowanej intensywności z następującym po nim przeszczepieniem allogenicznym – dożylnie podanie komórek macierzystych dawcy [19, 39, 51].

Celem terapii ratunkowych jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie – całkowitej lub częściowej remisji, po uzyskaniu której można rozważać kondycjonowanie (z wykorzystaniem wysokodawkowej chemioterapii i/lub RT), które ma na celu zniszczenie resztek choroby oraz osłabienie układu immunologicznego biorcy i umożliwienie przyjęcia przeszczepu od dawcy. Kondycjonowanie mieloablacyjne prowadzi do zniszczenia komórek krwiotwórczych szpiku, natomiast głównym efektem tzw. kondycjonowania o zredukowanej intensywności jest immunosupresja, mająca na celu ułatwienie przyjęcia przeszczepu poprzez przełamanie obrony immunologicznej biorcy przy ograniczonej toksyczności narządowej (w porównaniu do kondycjonowania mieloablacyjnego) [19, 20, 29, 51].

Wybór schematu terapii ratunkowej oraz kondycjonowania zależy od aktualnej sytuacji klinicznej chorego [51].

Zatem samo przeszczepienie allogeniczne nie stanowi niezależnej technologii medycznej, którą można zastosować u chorego z postacią oporną/ nawrotową, u których nie osiągnięto remisji za pomocą terapii ratunkowych oraz kondycjonowania.

Po przeszczepie, w ciągu od 10 dni do trzech tygodni, komórki macierzyste zaczynają zmieniać się w zdrową tkankę, produkującą komórki krwi. Zniszczenie szpiku własnego chorego zmniejsza naturalne mechanizmy obronne organizmu, czasowo powodując zwiększone ryzyko infekcji. Do czasu, aż system immunologiczny wróci do normy, chorzy mogą wymagać podawania antybiotyków i transfuzji krwi [39].

Aby przyspieszyć regenerację granulocytów stosuje się G-CSF (ang. *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), który może jednak opóźnić odnowę płytek i może zwiększać ryzyko wystąpienia ostrej i przewlekłej choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD), która jest głównym powikłaniem allo-SCT [29].

Allotransplantacja komórek krwiotwórczych jest stosowana najczęściej w leczeniu białaczek oraz chłoniaków, w tym chłoniaka Hodgkina [29, 40, 46].

5.1.2. Chlorowoderek bendamustyny

Opis produktu leczniczego Levact® opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact®* [15].

Produkt leczniczy Levact® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 3 września 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma GmbH. Levact® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawierającego 2,5 mg bendamustyny w 1 ml koncentratu [15].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) chlorowoderek bendamustyny należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09 [15].

5.1.2.1. Działanie leku

Chlorowoderek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym. Jego działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze jest wynikiem tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności

macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodorku bendamustyny udowodniono w szeregu badań *in vitro* przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (m.in. raka piersi i niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc) oraz w badaniach *in vivo* na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego [15].

5.1.2.2. Zarejestrowane wskazanie

Levact® jest wskazany w leczeniu:

- ⊗ chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab;
- ⊗ przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;
- ⊗ szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) - leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, niekwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib [15].

W Polsce bendamustyna jest refundowana również we wskazaniu pozarejestracyjnym, którym jest chłoniak Hodgkina [32].

5.1.2.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Z powodu, iż chłoniak Hodgkina nie jest wymieniony w ChPL produktu leczniczego Levact® jako wskazanie do leczenia, wykorzystano schemat dawkowania w terapii chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu.

Zalecana dawka chlorowodorku bendamustyny w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu wynosi 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 oraz 2 co 3 tygodnie [15].

Sposób podawania

Bendamustynę należy podawać we wlewie dożylnym przez 30-60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych.

Wyjściowe upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii, dlatego leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i/lub płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3 000/ μ l lub 75 000/ μ l.

Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i/lub płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3 000/ μ l lub 75 000/ μ l. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4 000 μ l, a płytek krwi powyżej 100 000/ μ l [15].

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci. Nie ma doświadczenia ze stosowaniem produktu Levact® w tej populacji [15].

5.1.3. Chlorowodorek gemcytabiny

Opis chlorowodoru gemcytabiny opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Kabi®* [13].

Produkt leczniczy *Gemcitabine Kabi®* został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 28 maja 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Fresenius Kabi Oncology Plc. *Gemcitabine Kabi®* dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawierającego 40 mg gemcytabiny w 1 ml koncentratu [13].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) chlorowodorek gemcytabiny należy do grupy farmakoterapeutycznej: analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05 [13].

5.1.3.1. Działanie leku

Chlorowodorek gemcytabiny jest antymetabolitem pirymidyny. Gemcytabina jest metabolizowana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do czynnych nukleozydów

difosforanu i trifosforanu. Działanie cytotoksyczne gemcytabiny zależy od zahamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania difosforanu i trifosforanu. Pierwszy z nich hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstania trifosforanów deoksynukleozydów, wykorzystywanych w syntezie DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu zmniejsza ogólne stężenie deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie trifosforanów deoksynukleozydów. Drugi z nich, trifosforan, konkuruje z trifosforanem deoksynukleozydu o wbudowywanie w nić DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia) [13].

Ponadto, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. W rezultacie, zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego trifosforanu deoksynukleozydu nasila wbudowywanie trifosforanu w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd. Po przyłączeniu następuje znaczące i całkowite zahamowanie syntezy (maskowane zakończenie łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki znany jako apoptoza”[13].

5.1.3.2. Zarejestrowane wskazanie

Gemcitabine Kabi® jest wskazany w leczeniu:

- ⊕ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego – w skojarzeniu z cisplatyną;
- ⊕ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego gruczolaka trzustki;
- ⊕ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca – w skojarzeniu z cisplatyną w pierwszym rzucie choroby oraz u chorych w podeszłym wieku lub u chorych o stanie sprawności 2, można rozważyć w monoterapii;
- ⊕ miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego nabłonkowego raka jajnika – w skojarzeniu z karboplatyną u chorych z nawrotem choroby, po okresie wolnym od nawrotu trwającym co najmniej 6 miesięcy, po leczeniu pierwszego rzutu opartym na związkach platyny;
- ⊕ nawrotu miejscowego raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego lub przerzutowego raka piersi, po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej lub przedoperacyjnej (wcześniejsza chemioterapia powinna zawierać antracykliny,

chyba że były przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania) – w skojarzeniu z paklitakselem [13].

W Polsce gemcytabina jest refundowana również we wskazaniu pozarejestacyjnym, którym jest chłoniak Hodgkina [32].

5.1.3.3. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Z powodu, iż chłoniak Hodgkina nie jest wymieniony w ChPL *Gemcitabine Kabl*® jako wskazanie do leczenia, poniżej przedstawiono schemat dawkowania w terapii pozostałych nowotworów wymienionych w charakterystyce tego produktu leczniczego.

⊕ Rak pęcherza moczowego

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000mg/m² powierzchni ciała w 1, 8 i 15 dniu 28- dniowego cyklu leczenia skojarzonego z cisplatyną. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu [13].

⊕ Rak trzustki

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000mg/m² powierzchni ciała raz na tydzień przez okres do 7 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. W kolejnych cyklach leczenia produkt leczniczy podaje się raz w tygodniu przez 3 z 4 kolejnych tygodni. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu [13].

⊕ Niedrobnokomórkowy rak płuca

Monoterapia

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000mg/m² powierzchni ciała raz na tydzień przez okres 3 tygodni, po czym następuje tygodniowa przerwa w leczeniu. Ten 4-tygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu.

Terapia skojarzona

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 250mg/m² powierzchni ciała w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu [13].

⊕ Rak piersi

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 250mg/m² powierzchni ciała w 1 i 8 dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu [13].

⊕ Rak jajnika

Zalecana dawka gemcytabiny wynosi 1 000mg/m² powierzchni ciała w 1 i 8 dniu każdego 21-dniowego cyklu. W zależności od stopnia toksyczności występującego u chorego, można dokonać zmniejszenia dawki w kolejnym cyklu lub w trakcie cyklu [13].

Sposób podawania

Gemcytabinę należy podawać w infuzji dożylniej przez 30 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego gemcytabiną z paklitakselem, bezwzględna liczba granulocytów u pacjentów powinna wynosić co najmniej 1 500 (x10⁶/l) komórek [13].

5.1.4. Schemat chemioterapii ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)

ICE jest to jeden ze schematów chemioterapii wykorzystywanych w leczeniu chłoniaków, ale można go również stosować w terapii innych nowotworów. W schemacie tym chory otrzymuje ifosfamid, karboplatynę oraz etopozyd.

Działanie leku

W skład schematu chemioterapii ICE wchodzi:

- ⊗ ifosfamid – lek cytotoksyczny, według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) należący do grupy farmakoterapeutycznej: leki alkilujące: analogi iperytu azotowego, kod ATC: L 01A A 06. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodwuestrowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G₂. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego [14];
- ⊗ karboplatyna – lek przeciwnowotworowy, według klasyfikacji ATC należący do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe: pochodne platyny, kod ATC: L 01X A 02. Wykazuje działanie podobne do cisplatyny w stosunku do szerokiego zakresu nowotworów, niezależnie od miejsca implantacji. Karboplatyna indukuje zmiany struktury nadspiralnej DNA, które polegają na „efekcie skrócenie DNA” [6];
- ⊗ etopozyd – półsyntetyczna pochodna podofilotoksyny, według klasyfikacji ATC należąca do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe: pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L 01C B 01. Wykazuje działanie głównie w fazie G₂ cyklu komórkowego. Obserwowano 2 rodzaje działania etopozydu w zależności od dawki: liza komórek wchodzących w fazę mitozy po dużych dawkach (≤ 10 µg/ml) lub zahamowanie podziału komórek w fazie profazy po małych dawkach (0,3-10 µg/ml). Podstawowym skutkiem działania leku jest hamowanie syntezy DNA [12].

Wskazanie

Schemat ICE stosuje się w leczeniu:

- ⊗ chłoniaków;
 - ⊗ raka jądra;
 - ⊗ raka jajnika;
 - ⊗ raka płuca.
-

Dawkowanie i sposób podawania

Każdy cykl chemioterapii ICE trwa od 21 do 28 dni:

- ⊗ pierwszy dzień – chory otrzymuje etopozyd podczas godzinnej infuzji;
- ⊗ drugi dzień – chory otrzymuje etopozyd i karboplatynę podczas godzinnej infuzji, po czym otrzymuje 15-minutową infuzję mesny. Cały cykl kończy 24-godzinna infuzja ifosfamid i mesny;
- ⊗ trzeci dzień – chory otrzymuje godzinną infuzję etopozydu i następnie 12-godzinną infuzję mesny [44].

Po 3 dniach następuje okres bez podawania chemioterapii i trwa on od 18 do 25 dni. Po tym czasie ten sam cykl leczenia zaczyna się od nowa. Zazwyczaj stosuje się 2 lub 4 cykle leczenia [44].

5.1.5. Schemat chemioterapii IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon)

Schemat chemioterapii IGEV składa się z ifosfamid, gemcytabiny, winorelbiny oraz prednizolonu. Ponieważ nie odnaleziono informacji dotyczących działania oraz wskazań do stosowania leczenia w wyżej wymienionym schemacie, zdecydowano się na skrótkowe przedstawienie informacji dla poszczególnych leków składających się na schemat IGEV na podstawie dokumentów ChPL. Natomiast dawkowanie tego schematu przedstawiono w oparciu o jego zastosowanie w ramach badań, w populacji chorych na nawrotowego/opornego na leczenie HL.

Dawkowanie IGEV

Każdy cykl IGEV składa się z ifosfamid w dawce 2 000 mg/m² podawanego dożylnie w dniach 1-4 w skojarzeniu z mesną (w celu ochrony pęcherza moczowego), gemcytabiny w dawce 800 mg/m² podawanej dożylnie w dniach 1-4, winorelbiny w dawce 20 mg/m² podawanej dożylnie w pierwszym dniu, oraz prednizolonu w dawce 100 mg podawanego dożylnie w dniach 1-4. Każdy cykl trwa 3 tygodnie [28, 35].

Ifosfamid

Charakterystyka ifosfamidu została wykonana, w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Holoxan®* [14].

Produkt leczniczy Holoxan® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 03 czerwca 1981 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Baxter Polska Sp. z o.o. Produkt leczniczy Holoxan® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [14].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) ifosfamid należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki alkilujące: analogi iperytu azotowego, kod ATC: L 01A A 06 [14].

Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Efekt cytotoksyczny zależy specyficznie od cyklu komórkowego [14].

Produkt leczniczy Holoxan® jest wskazany w leczeniu:

- ⊕ raka jądra;
- ⊕ raka jajnika;
- ⊕ raka szyjki macicy;
- ⊕ raka piersi;
- ⊕ niedrobnokomórkowego/drobnokomórkowego raka płuc;
- ⊕ mięsaka tkanek miękkich;
- ⊕ mięsaka Ewinga;
- ⊕ chłoniaka złośliwego nieziarnicznego;
- ⊕ chłoniaka Hodgkina [14].

Gemcytabina

Charakterystyka gemcytabiny została przedstawiona w rozdziale 5.1.3. opisującym ją jako niezależny komparator.

Winorelbina

Charakterystyka winorelbiny została wykonana, w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Navirel®* [16].

Produkt leczniczy Navirel® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 15 marca 2006 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Medac GMBH. Produkt leczniczy Navirel® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań [16].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) winorelbina należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, alkaloidy barwnika, kod ATC: L 01C A04 [16].

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się w sposób preferencyjny z mikrotubulami mitotycznymi, dopiero przy wysokich stężeniach wpływając na mikrotubule aksonalne [16].

Produkt leczniczy Navirel® jest wskazany w leczeniu:

- ⊗ przerzutowego raka piersi (monoterapia);
- ⊗ niedrobnokomórkowego raka płuca [16].

Prednizolon

Charakterystyka prednizolonu została wykonana, w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Encortolon®* [11].

Produkt leczniczy Encortolon® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 17 lutego 1972 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. Produkt leczniczy Encortolon® dostępny jest w postaci tabletek [11].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) prednizolon należy do grupy farmakoterapeutycznej: glikokortykosteroidy, kod ATC: H 02A B06 [11].

Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę. Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Ponadto prednizolon wpływa m.in. na równowagę wodno-elektrolitową organizmu, hamuje wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego oraz nasila katabolizm białek [11].

Produkt leczniczy Encortolon® jest wskazany m.in. w leczeniu:

- ⊗ chorób nowotworowych, w tym m.in. białaczek i chłoniaków u dorosłych;
- ⊗ zaburzeń endokrynologicznych;
- ⊗ chorób alergicznych o ciężkim przebiegu, opornych na leczenie;
- ⊗ kolagenoz w okresach zaostrzenia lub jako leczenie podtrzymujące (wybrane przypadki);
- ⊗ chorób przewodu pokarmowego;
- ⊗ chorób hematologicznych;
- ⊗ zespołu nerczycowego;
- ⊗ chorób reumatycznych;
- ⊗ innych chorób tj. gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym czy włósnica za zajęciem mięśnia sercowego [11].

5.1.6. Schemat chemioterapii DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna)

DHAP jest to jeden ze schematów chemioterapii stosowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina i chłoniaków nieziarniczych. W schemacie tym chory otrzymuje deksametazon, cytarabinę i cisplatynę.

Działanie leku

W skład schematu chemioterapii DHAP wchodzi:

- ⊗ deksametazon – syntetyczny hormon kory nadnerczy, według klasyfikacji ATC należący do grupy farmakoterapeutycznej: glikokortykosteroidy, kod ATC: H02 AB. Jest to produkt leczniczy o długotrwałym i bardzo silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym. W porównaniu do prednizonu, deksametazon ma 5 razy słabszy wpływ na przemianę węglowodanową, 10 razy słabszy wpływ na gospodarkę wodno-elektrolitową oraz wywiera 7,5 razy silniejszy efekt przeciwzapalny. Prawie nie zatrzymuje wody i sodu w ustroju, nieznacznie zwiększa wydalanie potasu. W małych i średnich dawkach nie wywołuje nadciśnienia tętniczego. Obniża ciśnienie śródczaszkowe i powoduje ubożenie organizmu w wapń. Znacznie silniej niż inne hormony kory nadnerczy hamuje
-

wydzielanie kortykotropiny z przysadki mózgowej i wtórnie zmniejsza stężenie kortyzolu we krwi [17];

- ⊗ cytarabina – lek przeciwnowotworowy, według klasyfikacji ATC należącym do grupy farmakoterapeutycznej: antymetabolity, analogi piramidyn, kod ATC: L 01 BC 01. Jest lekiem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego w fazie S cyklu komórkowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem 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 [9];
- ⊗ cisplatyna – związek nieorganiczny zawierający metal ciężki (cis-diaminodichloroplatynę (II)), według klasyfikacji ATC należący do grupy farmakoterapeutycznej: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L 01 XA 01. Cisplatyna hamuje syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu hamuje również syntezę białka oraz RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenia immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje działanie przeciwbakteryjne i immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Jej działanie cytotoksyczne jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenozyliny [7].

Wskazanie

Schemat DHAP stosuje się w leczeniu:

- ⊗ chłoniaka Hodgkina;
- ⊗ chłoniaków niezaiarnicznych [43].

Dawkowanie i sposób podawania

Każdy cykl chemioterapii DHAP trwa od 21 do 28 dni:

- ⊗ pierwszy dzień – choremu podaje się tabletki deksametazonu oraz cisplatynę w postaci wlewu trwającego około 24 godziny;
- ⊗ drugi dzień – choremu podaje się tabletki deksametazonu, a także cytrabinę w dwóch w postaci dwóch wlewów trwających około 2-3 godziny każdy, w 12-godzinnych odstępach;
- ⊗ dzień trzeci i czwarty – choremu podaje się tabletki deksametazonu [43].

Po 4 dniach terapii następuje okres przerwy, który trwa od 17 do 24 dni. Koniec tego okresu oznacza koniec jednego cyklu leczenia. Każdy cykl trwa od 21 do 28 dni (3 lub 4 tygodnie). O liczbie cykli, którym zostanie poddany chorych decyduje lekarz prowadzący [43].

5.1.7. Schemat chemioterapii GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana liposomalna doksorubicyna)

Schemat chemioterapii GVD składa się z gemcytabiny, winorelbiny oraz pegylowanej liposomalnej doksorubicyny. Ponieważ nie odnaleziono informacji dotyczących działania oraz wskazań do stosowania leczenia w wyżej wymienionym schemacie, zdecydowano się na skrótowe przedstawienie informacji dla poszczególnych leków składających się na schemat GVD na podstawie dokumentów ChPL. Natomiast dawkowanie tego schematu przedstawiono w oparciu o jego zastosowanie w ramach badań, w populacji chorych na nawrotowego/ opornego na leczenie HL.

Dawkowanie GVD

Każdy cykl GVD składa się z gemcytabiny w dawce 800-1 000 mg/m², winorelbiny w dawce 15 mg/m² oraz pegylowanej liposomalnej doksorubicyny w dawce 10 mg/m² podawanych dożylnie w dniu pierwszym 14-dniowego cyklu lub pierwszym i ósmym w cyklu 21-dniowym [4, 21].

Gemcytabina

Charakterystyka gemcytabiny została przedstawiona w rozdziale 5.1.3. opisującym ją jako niezależny komparator.

Winorelbina

Charakterystyka winorelbiny została przedstawiona w rozdziale 5.1.5. opisującym schemat chemioterapii IGEV.

Pegylowana liposomalna doksorubicyna

Charakterystyka pegylowanej liposomalnie doksorubicyny została wykonana, w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Caelyx®* [8].

Produkt leczniczy Caelyx® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 21 czerwca 1996 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Janssen Cilag International NV. Produkt leczniczy Caelyx® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji [8].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) pegylowana liposomalna doksorubicyna należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki cytotoksyczne (antracykliny i substancje pochodne), kod ATC: L01 DB [8].

Substancją czynną produktu Caelyx® jest chlorowodorek doksorubicyny, cytotoksyczny antybiotyk antracyklinowy otrzymywany z *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. Dokładny mechanizm przeciwnowotworowego działania doksorubicyny nie jest znany. Ogólnie uważa się, że zahamowanie syntezy DNA, RNA i syntezy białka jest odpowiedzialne za większość efektów cytotoksycznych [8].

Produkt leczniczy Caelyx® jest wskazany w leczeniu:

- ⊕ w monoterapii raka piersi z przerzutami u chorych ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- ⊕ zaawansowanego raka jajnika po niepowodzeniu chemioterapii związkami platyny w I linii leczenia;
- ⊕ szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem w przypadku jego progresji;
- ⊕ mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS u chorych z małą liczbą limfocytów CD4 ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych [8].

Chłoniak Hodgkina nie jest wymieniony w ChPL Caelyx® jako wskazanie do leczenia. Produkt Caelyx® należy podawać pod nadzorem specjalisty onkologa, mającego

doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych i nie wolno go stosować zamiennie z innymi postaciami farmaceutycznymi chlorowodoru dokсорubicyny [8].

6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania brentuksymabu vedotin

Brentuksymab vedotin nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [32].

Wnioskowanym sposobem finansowania brentuksymabu vedotin jest program lekowy: „*Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD 30+ (ICD-10 C.81 Choroba Hodgkina; C.84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)*”.

6.2. Sposób finansowania komparatorów – allo-SCT

Na podstawie *Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)* [53], przeszczepianie allogenicznych komórek krwiotwórczych finansowane jest w ramach świadczeń hematologii, onkologii i hematologii dziecięcej oraz transplantologii klinicznej.

Jeden osobodzień hospitalizacji w ramach grupy S22 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA* oraz grupy S23 *Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego* ma wartość 52 punktów. Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6.

Wycena refundacji przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych na podstawie Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena punktu	Jednorazowy koszt [PLN]	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja
S22	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	2 353	52	122 356,00	30	15
S23	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	4 705	52	244 660,00	30	15

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

6.3. Sposób finansowania komparatorów – chemioterapia

Bendamustyna

Bendamustyna znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.* (dalej nazywanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych*) [32]. Bendamustyna refundowana jest w ramach programu lekowego *Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab* (część B.51.) oraz jako lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.67.), m.in. chłoniaka Hodgkina w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie.

Cisplatyna

Cisplatyna znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Cisplatyna stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.11.), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Cytarabina

Cytarabina znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Cytarabina stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.14.), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Cytarabina Depocyte znajdująca się w części C.15 również stosowana jest we wskazaniu chłoniak Hodgkina oraz inne i nieokreślone chłoniaki T, jednakże zgodnie z *Charakterystyką*

Produktu Leczniczego DepoCyte® lek ten stosuje się w celu terapii zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu chłoniaka u dorosłych, dlatego też nie uznano go za komparator [10].

Deksametazon

Deksametazon znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Deksametazon stosowany jest w ramach leczenia wspomagającego oraz premedykacji w nowotworach złośliwych oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Etopozyd

Etopozyd znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Etopozyd stosowany jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.24.), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Gemcytabina

Gemcytabina znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Gemcytabina stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.28.a., C28.b.), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina, a także innych i nieokreślonych chłoniaków T, również w przypadku chorych z nawrotem HL po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

Ifosfamid

Ifosfamid znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Ifosfamid

stosowany jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.31), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Karboplatyna

Karboplatyna znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Karboplatyna stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.6.a.), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Liposomalna doksorubicyna niepegylowana lub pegylowana liposomalna doksorubicyna

Liposomalna doksorubicyna niepegylowana znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Liposomalna doksorubicyna niepegylowana stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.21.b.), m.in. w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T u chorych, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pegylowana liposomalna doksorubicyna znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Pegylowana liposomalna doksorubicyna stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.22.), jednak nie stosuje się jej w leczeniu chłoniaka Hodgkina oraz innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Prednizolon

Prednizolon znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Prednizolon stosowany jest w ramach leczenia autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, autoimmunizacyjnego zapalenia trzustki, eozynofilowego zapalenia jelit, stanu po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia oraz we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Winorelbina

Winorelbina znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]. Winorelbina stosowana jest w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (część C.63.) m.in. w ramach leczenia chłoniaka Hodgkina, jednak nie stosuje się jej w leczeniu innych i nieokreślonych chłoniaków T.

Poniżej w tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące finansowania bendamustyny, cisplatyny, cytarabiny, deksametazonu, etopozydu, gemcytabiny, ifosfamid, karboplatyny, pegylowanej liposomalnej doksorubicyny, prednizolonu oraz winorelbiny.

Tabela 7.
Szczegóły dotyczące finansowania komparatorów ze środków publicznych w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Bendamustinum hydrochloridum							
Bendamustinum hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	1115.0, Bendamustyna	972,00	1 020,60	1 020,60	Bezpłatne
	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	1115.0, Bendamustyna	3 888,00	4 082,40	4 082,40	Bezpłatne
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	1115.0, Bendamustyna	1 620,00	1 701,00	1 020,60	Bezpłatne
	Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	1115.0, Bendamustyna	6 480,00	6 804,00	4 082,40	Bezpłatne
Carboplatinum							
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	40,50	42,53	42,53	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	174,96	183,71	183,71	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	260,28	273,29	273,29	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	21,60	22,68	22,68	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	48,76	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	140,40	147,42	147,42	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	197,32	bezpłatne
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270,00	283,50	283,50	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	16,44	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,20	45,36	45,36	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	108,00	113,40	113,40	bezpłatne
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	125,70	131,99	131,99	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	13,96	14,66	14,66	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,90	44,00	44,00	bezpłatne
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	167,61	175,99	175,99	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44,01	bezpłatne
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,40	107,40	bezpłatne
Cisplatinum							
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	21,60	22,68	22,68	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,80	39,69	39,69	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	67,50	70,88	70,88	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	75,60	79,38	79,38	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	6,48	6,80	6,80	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne
Cytarabinum							
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	1 fiol.a 40 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatne
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml	1 fiol.a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	1011.1, Cytarabinum	8,42	8,84	8,84	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1011.1, Cytarabinum	42,12	44,23	44,23	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
	Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	1011.1, Cytarabinum	168,48	176,90	176,90	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 amp. (+1 rozp.)	1011.1, Cytarabinum	11,03	11,58	11,58	bezpłatne
	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	bezpłatne
	Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	1011.1, Cytarabinum	84,24	88,45	88,45	bezpłatne
Dexamethasonum							
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	8,53	8,96	11,50	ryczałt
	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego	17,06	17,91	22,99	ryczałt
Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Doxorubicinum	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	bezpłatne
Doxorubicinum liposomanum pegylatum							

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Doxorubicinum	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1 836,00	1 927,80	1 927,80	bezpłatne
Etoposidum							
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,60	22,68	17,01	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,20	45,36	34,02	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,40	90,72	68,04	bezpłatne
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	16,20	17,01	17,01	bezpłatne
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1016.0, Etoposidum	14,04	14,74	14,74	bezpłatne
	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	1016.0, Etoposidum	35,1	36,86	36,86	bezpłatne
Gemcitabinum							
Gemcitabinum	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	bezpłatne
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	69,12	72,58	72,58	bezpłatne
	Gemcit, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	1020.0, Gemcitabinum	135,00	141,75	141,75	bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28	bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	70,20	73,71	73,71	bezpłatne
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	124,20	130,41	130,41	bezpłatne
	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	bezpłatne
	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	97,20	102,06	102,06	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Gemcitabine Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	194,40	204,12	204,12	bezpłatne
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	bezpłatne
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	1020.0, Gemcitabinum	64,10	67,31	67,31	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	1020.0, Gemcitabinum	140,40	147,42	147,42	bezpłatne
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	bezpłatne
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	37,80	39,69	20,87	bezpłatne
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	1020.0, Gemcitabinum	189,00	198,45	104,33	bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	37,80	39,69	20,87	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	189,00	198,45	104,33	bezpłatne
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	378,00	396,90	208,66	bezpłatne
Ifosfamidum							
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,50	228,50	bezpłatne
Prednisolonum							
Prednisolonum	Encortolon, tabl., 5 mg	20 tabl.	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	9,72	10,21	13,75	ryczałt
Vinorelbinum							
Vinorelbinum	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	648,00	680,40	612,36	bezpłatne
	Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	2916,00	3 061,80	3 061,80	bezpłatne
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	745,20	782,46	612,36	bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
	Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	1 490,40	1 564,92	1 564,92	bezpłatne
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	64,80	68,04	61,24	bezpłatne
	Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1042.1, Vinorelbinum inj	291,60	306,18	306,18	bezpłatne

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32]

7. Wstępny przegląd

W ramach wstępnego przeglądu badań klinicznych dla komparatorów przeszukano bazy informacji medycznej, tj. Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. W powyższych bazach zastosowano strategię wyszukiwania zawierające terminy odnoszące się do populacji docelowej (chłoniak Hodgkina) oraz:

- ⊗ interwencji (pierwsza strategia);
- ⊗ komparatorów: allo-SCT, chemioterapia (druga strategia).

W wyniku wstępnego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem wybranych komparatorów, ani badań z grupą kontrolną mogących stanowić podstawę porównania pośredniego. Jedyną odnalezioną publikacją dotyczącą badania z grupą kontrolną był abstrakt konferencyjny z badania randomizowanego *AETHERA*, w którym porównano leczenie z wykorzystaniem BV w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą (ang. *best supportive care*) względem placebo w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą. Jednakże uznano, iż abstrakt konferencyjny nie może stanowić jedyne źródła dla wykonania porównania pośredniego. W związku z powyższym porównanie względem komparatorów najprawdopodobniej zostanie wykonane w oparciu o zestawienie wyników badań jednoramiennych dla brentuksymabu vedotin względem badań jednoramiennych dla komparatorów.

Wstępne przeszukanie baz informacji medycznej dla komparatorów (strategia druga), wykazała, że istnieje wiele publikacji, potencjalnie spełniających kryteria włączenia do analizy, w szczególności dla allo-SCT. Publikacje te cechują się dużym zróżnicowaniem pod względem charakterystyki i liczebności populacji w nich uczestniczących. W związku z tym, w celu zachowania przejrzystości analizy klinicznej wskazane jest ustanowienie *a priori* na etapie selekcji publikacji, kryteriów zawężających wyszukiwanie, pozwalających na dobór najbardziej wiarygodnych publikacji.

II. CHŁONIAK ANAPLASTYCZNY Z DUŻYCH KOMÓREK

8. Problem zdrowotny

8.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla brentuksymabu vedotin, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Adcetris®* [5], stanowią dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Należy podkreślić, że populację tę rozumie się jako chorych obecnie będących w nawrocie choroby lub wykazujących oporność na leczenie, nie zaś chorych u których nawrót/ oporność wystąpiły w przeszłości.

W oparciu o opinię konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej populację docelową poszerzono o populację dzieci w wieku od 12 do 18 lat.

8.2. Definicja i klasyfikacja

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) to rzadki, niezrnowotworowy nowotwór układu chłonnego, który według klasyfikacji WHO należy do chłoniaków z obwodowych komórek T i NK (naturalnej cytotoksyczności) (C.84 wg ICD-10) [51]. Jest to grupa chorób nowotworowych o charakterystycznym klonalnym rozroście komórek limfoidalnych, które odpowiadają różnym stadiom rozwoju prawidłowych limfocytów T, B lub naturalnych komórek cytotoksycznych [49].

Zasadniczo wyróżnia się dwa rodzaje sALCL o odmiennych cechach klinicznych:

- ⊕ ALK-dodatni (sALCL ALK⁷⁺);
- ⊕ ALK-ujemny (sALCL ALK⁻) [79].

⁷ ang. *anaplastic lymphoma kinase* – kinaza chłoniaka anaplastycznego

Oprócz postaci układowej chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, wyróżnia się również pierwotną postać skórną (cALCL, ang. *cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) o odmiennych cechach klinicznych, która nie stanowi przedmiotu niniejszego opracowania [79].

8.3. Epidemiologia

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK+ stanowi około 3% chłoniaków nieziarnicznych u dorosłych i około 10–20% u dzieci. Układowy chłoniak ALK+ najczęściej występuje u osób przed 30 rokiem życia (M:K = 1,5:1), natomiast ALCL ALK- najczęściej występuje pomiędzy 40. a 65. rokiem życia, nieznacznie częściej u mężczyzn (M:K = 1,5:1) [26].

ALCL stanowi około 2-3% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i około 12% wszystkich chłoniaków z obwodowych komórek T (PTCL, ang. *peripheral T-cell lymphoma*). ALCL ALK ujemny występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, a mediana wieku rozpoznania to 35. r.ż. [72].

Na podstawie danych epidemiologicznych dostępnych na stronie Centrum Onkologii [24] można wskazać, iż w Polsce w roku 2011 odnotowano 230 nowych przypadków obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T, w tym 147 wśród mężczyzn oraz 83 wśród kobiet. Natomiast liczba zgonów z powodu obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T w 2011 roku wyniosła 111, w tym 78 u mężczyzn oraz u 33 kobiet. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8.
Zachorowalność i umieralność na obwodowego i skórnoego chłoniaka z komórek T (C.84) w latach 2005-2011 w Polsce

	2005		2006		2007		2008		2009		2010		2011	
Płeć	Liczba chorych*													
	Zachorowalność													
M	100	161	90	142	97	151	116	179	106	182	140	225	147	230
K	61		52		54		63		76		85		83	
Umieralność														
M	30	56	26	49	42	71	52	90	55	97	57	91	78	111
K	26		23		29		38		42		34		33	

*nie uwzględniono danych dla grupy wiekowej 0-9 lat

Źródło: opracowanie własne na podstawie [24]

Szacuje się, że ALCL stanowi 15,8%⁸ wszystkich obwodowych oraz skórnych chłoniaków z komórek T (C.84), w związku z czym można wskazać, że w 2011 roku odnotowano 36 zachorowań na ALCL. U 40-65% chorych na ALCL występuje nawrót choroby, dlatego można oszacować, że spośród 36 chorych rozpoznanych w 2011 roku nawrót wystąpi u 14-23 chorych [77]. Należy podkreślić, iż szacunki te dotyczą postaci obwodowej oraz skórnej łącznie. Nie odnaleziono oddzielnych danych, a także danych dotyczących postaci ALCL opornej na leczenie.

8.4. Etiologia i patomechanizm

Etiologia sALCL, podobnie jak w przypadku większości chłoniaków nieziarnicznych, nie jest w pełni znana [Johnson 2013].

Do czynników ryzyka mających udowodniony związek z zachorowaniem na chłoniaki nieziarniczne należą:

- ⊗ czynniki środowiskowe;
- ⊗ zakażenia wirusowe EBV;
- ⊗ zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne;
- ⊗ zaburzenia odporności (wrodzone lub nabyte);
- ⊗ stosowanie chemioterapii;
- ⊗ czynniki genetyczne [18, 22, 79].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych [79].

Komórki chłoniaka systemowego ALK ujemnego najprawdopodobniej wywodzą się z dojrzałych, cytotoksycznych limfocytów T są CD30+. W ponad połowie przypadków wykazują ekspresję markerów limfocytów T, najczęściej CD2, CD3 i CD4. Ponadto często stwierdza się również obecność cytotoksycznych protein (granzym B, perforyna, TIA1),

⁸ zgodnie z danymi dla krajów europejskich

a niewielka część wykazuje ekspresję do antygenu błony nabłonka (ang. *epithelial membrane antigen*) [26].

8.5. Objawy

Pierwszym objawem chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek jest zazwyczaj niebolesny obrzęk szyi, pach lub pachwin, spowodowany powiększeniem węzłów chłonnych. Zwykle zajęta jest więcej niż jedna grupa węzłów [42]. Często choroba obejmuje zarówno węzły chłonne, jak i lokalizacje pozawęzłowe, do których najczęściej zalicza się zajęcie skóry (21-35%), kości (17%) i tkanek miękkich (17%), szpiku kostnego (10%), płuc (11%) i wątroby (8%) [72].

Inne objawy mogą obejmować: brak apetytu i zmęczenie. Niekiedy występują objawy takie jak poty nocne, wysoka gorączka z niewyjaśnionych przyczyn oraz utrata masy ciała. Są to tzw. objawy ogólne, systemowe, przy rozpoznaniu oznaczane literą B [42]. Większość (75%) chorych na ALCL ALK dodatni prezentuje w momencie rozpoznania choroby objawy B oraz znajduje się w zaawansowanym stadium choroby (III-IV) [72].

8.6. Rozpoznanie

Poszczególne typy ALCL różnią się zarówno cechami klinicznymi, jak i podłożem genetycznym oraz częściowo obrazem histopatologicznym i immunofenotypem. Bardzo ważne jest prawidłowe rozpoznanie i odróżnienie postaci skórnej od systemowych z wtórnym zajęciem skóry, a także różnicowanie z innymi nowotworami układu chłonnego, ponieważ właściwe rozpoznanie ma kluczowe znaczenie dla wyboru właściwego sposobu leczenia [26].

Obecność białka hybrydowego może zostać wykazana za pomocą przeciwciał anti-ALK. Utkanie chłoniaka tworzą duże polimorficzne komórki naciekające zatoki węzła, o różnokształtnych jądrach i wyraźnych jąderkach. Charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe zazwyczaj przypominają komórki R-S i Hodgkina, jednak zdarza się, że mogą imitować również komórki czerniaka lub nowotworów nabłonkowych. Czasami odsetek komórek chłoniakowych jest nieznaczący, a w obrazie histopatologicznym przeważają liczne histiocyty. W takich przypadkach konieczne jest różnicowanie z klasyczną postacią HL ubogą w limfocyty, histiocytozą i innymi nowotworami.

Charakterystyczną cechą komórek ALCL jest obecność na ich powierzchni antygenu CD30 (Ki-1). W większości przypadków komórki te charakteryzuje również obecność innych markerów aktywacyjnych limfocytów T, np.: CD25, CD71 i CD45. W około połowie przypadków stwierdza się także ekspresję antygenów grupowych krwi klasy H i Y, które wykrywane są za pomocą przeciwciała monoklonalnego BNH9. Dodatkowo postaci układowe charakteryzuje obecność na komórkach chłoniakowych antygenu błony nabłonka, którego nie stwierdza się w cALCL [79].

Budowa morfologiczna komórek tworzących utkanie jest różnorodna, ale zawsze można znaleźć charakterystyczne duże komórki podkowiaste lub nerkowate [51].

Badanie histopatologiczne, do którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu, stanowi podstawę w rozpoznaniu chłoniaków. Diagnostyka podtypu chłoniaka opiera się na badaniu immunofenotypowym z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych. Dodatkowo wykorzystuje się cytometrię przepływową, cytogenetykę i badania molekularne. Klonalność komórek potwierdza obecność rearanżacji genu dla receptora komórek T wykonane badaniem z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy [51].

Cechy immunofenotypowe sALCL poddawane diagnostyce przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Cechy immunofenotypowe podtypów sALCL

Typ	CD3	CD5	CD4	CD8	CD25	CD30	TCR
ALK+, ALK-	+/-	+/-	-/+	-/+	+	+	$\alpha\beta$

Źródło: opracowanie własne na podstawie [51]

Dodatkowo rozpoznanie chłoniaka musi być uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby według Ann Arbor oraz identyfikację pozostałych parametrów kliniczno-biologicznych wpływających na przebieg choroby. Wymagane są badania krwi takie jak: morfologia z rozmazem, badania biochemiczne ze szczególnym uwzględnieniem dehydrogenazy mleczonowej, beta2-mikroglobuliny, jak również ocena parametrów funkcji nerek i wątroby [51].

8.7. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rokowanie u chorych na sALCL jest korzystniejsze w porównaniu do chorych na cALCL, między innymi dlatego, że w przeciwieństwie do cALCL, występującego głównie u osób starszych, sALCL występuje u ludzi młodych (postać ALK+) lub w średnim wieku (postać ALK-). W przypadku systemowego chłoniaka ALK dodatniego rokowanie jest dobre. Pięcioletni czas przeżycia wolny od niepowodzenia leczenia i 5-letni czas przeżycia całkowitego obserwuje się u odpowiednio 60% i 70% chorych. Natomiast rokowanie u chorych z systemowym chłoniakiem ALK- jest gorsze niż u chorych z ALCL ALK+. Wprawdzie odsetek odpowiedzi na leczenie I rzutu jest dość wysoki (76%), to 5-letni czas przeżycia wolny od niepowodzenia leczenia odnotowuje się u 36% chorych, a 5-letni czas przeżycia całkowitego u 49% chorych. Większość chorych na ALCL ALK+ ma dobre rokowanie według IPI⁹, ze względu na młody wiek, dobry stan ogólny i prawidłowe wartości LDH [72, 36, 79].

8.8. Leczenie

Szczegółową charakterystykę opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu sALCL przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

8.8.1. Zagraniczne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL:

- ⊕ Wytyczne NCCN z roku 2014 dotyczące terapii chłoniaków nieziarniczych [74];
- ⊕ Wytyczne BCSH z roku 2013 dotyczące terapii nowotworów z dojrzałych komórek typu T i NK [68].

⁹ang. *International Prognostic Index* – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny

Według wytycznych NCCN z 2014 roku chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie ALCL, będący kandydatami do przeszczepienia powinni zostać zakwalifikowani do udziału w badaniu klinicznym lub w następnej kolejności otrzymać **brentuksymab vedotin**. Po uzyskaniu całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zalecane jest zastosowanie HDC wraz z przeszczepieniem (**ASCT/allo-SCT**) lub, w przypadku braku odpowiedzi, **najlepsze leczenie wspomagające** (BSC, ang. *best supportive care*), radioterapia bądź udział w badaniu klinicznym. U chorych niebędących kandydatami do przeszczepienia wytyczne NCCN zalecają **brentuksymab vedotin**, udział w badaniu klinicznym lub **radioterapię paliatywną**.

Wytyczne BCSH z 2013 roku rekomendują udział w badaniu klinicznym bądź schemat **chemioterapii** CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) u chorych bez negatywnych czynników prognostycznych. W czasie nawrotu rekomendowane jest podanie **brentuksymabu** lub **chemioterapii** opartej na platynie.

Szczegółowo wytyczne zostały przedstawione poniżej.

Tabela 9.
Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

Organizacja i rok wydania wytycznych	Sposób postępowania	Poziom rekomendacji / siła dowodu
Chłoniaki z obwodowych limfocytów typu T		
NCCN 2014*	<p>Chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie ALCL, którzy są kandydatami do przeszczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ udział w badaniu klinicznym (preferowane); ⊗ II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin. <p>Po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej lub częściowej zaleca się udział w badaniu klinicznym bądź allo-SCT lub ASCT wraz z terapią wysokodawkową (HDC/ASCT). W przypadku braku odpowiedzi zaleca się udział w badaniu klinicznym, BSC lub radioterapię paliatywną.</p> <p>Chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie ALCL, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ udział w badaniu klinicznym (preferowane); ⊗ II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> • brentuksymab vedotin; ⊗ radioterapia paliatywna. 	2A
BCSH 2013**	Chorych w innych stadiach niż stadium ograniczone ALCL oraz u których nie ma negatywnych czynników prognostycznych ocenianych za pomocą IPI należy leczyć 6-8 cyklami CHOP lub zaproponować udział w badaniu klinicznym.	1A
	W czasie nawrotu chorzy powinni otrzymać chemioterapię opartą na platynie lub inną alternatywną terapią ratującą, np. brentuksymab.	b/d

Poziomy rekomendacji/siła dowodów – objaśnienia:

***Wytyczne NCCN 2014:**

Poziomy rekomendacji:

Poziom 2A – rekomendacja oparta na niższej jakości dowodach, zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

****Wytyczne BCSH 2013:**

Siła dowodu:

A – wysoka jakość dowodów. Mało prawdopodobne, aby kolejne badania zmieniły ocenę korzyści z leczenia; dowody uzyskano z randomizowanych badań klinicznych bez istotnych ograniczeń

Poziomy rekomendacji:

1 – silna rekomendacja wydana, gdy istnieje pewność, że korzyści z leczenia przeważają lub nie przeważają nad ryzykiem związanym z leczeniem. Rekomendacja ta może być zastosowana u większości chorych. Leczenie oceniane jest jako „zalecane”
Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych klinicznych [68, 74]

8.8.2. Zagraniczne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania i stosowania leków u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Wszystkie odnalezione dokumenty dotyczą BV.

Rekomendacje dotyczące brentuksymabu vedotin, które dotyczyły populacji chorych na nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL:

- ⊕ Rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, australijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2014 [77];
- ⊕ Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, Szkockie Konsorcjum ds. Leków) z 2014 roku [80];
- ⊕ Rekomendacja AWMSG z roku 2013 [66];
- ⊕ Rekomendacja HAS z roku 2013 [71];
- ⊕ Rekomendacja PCORD z roku 2013 [76].

Brentuksymab vedotin otrzymał we wskazaniu leczenie nawrotowego lub opornego sALCL trzy pozytywne i dwie negatywne rekomendacje. Rekomendacje pozytywne zostały wydane przez PBAC w 2014 roku oraz HAS i PCORD w roku 2013. U chorych kwalifikujących się do dalszej układowej terapii ratującej PBAC w 2014 roku zarekomendował finansowanie brentuksymabu z uwagi na jego większą skuteczność w porównaniu do chemioterapii wielolekowej. Warunkiem wydania pozytywnej rekomendacji przez PCORD u chorych po niepowodzeniu co najmniej jednej chemioterapii wielolekowej było obniżenie ceny leku. Natomiast pozytywną rekomendację HAS z 2013 roku oparto na danych wskazujących na znaczną korzyść zastosowania BV w populacji docelowej.

SMC w roku 2014 oraz AWMSSG w roku 2013 wydały rekomendacje negatywne, będące w obu przypadkach wynikiem niezłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych zagranicznych rekomendacji.

Tabela 10.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania i stosowania brentuksymabu vedotin w populacji docelowej

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PBAC 2014	Pozytywna	Rekomendacja: PBAC rekomenduje zastosowanie brentuksymabu vedotin we wskazaniu leczenia nawrotowego lub opornego sALCL u chorych kwalifikujących się do dalszej układowej terapii ratującej (chorzy z progresją choroby po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie nie kwalifikują się do dalszego leczenia). Powód: brentuksymab vedotin wykazuje u części chorych znacznie większą skuteczność niż wielolekowa chemioterapia.
SMC 2014	Negatywna	Rekomendacja: BV nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL. Powód: podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku.
AWMSG 2013	Negatywna	Rekomendacja: BV nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL. Powód: podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku.
HAS 2013	Pozytywna	Rekomendacja: BV jest rekomendowany do użytku szpitalnego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL. Powód: znaczne korzyści z leczenia.
PCORD 2013	Pozytywna	Rekomendacja: finansowanie BV w monoterapii jest rekomendowane w leczeniu chorych na sALCL po niepowodzeniu co najmniej jednej chemioterapii wielolekowej, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0-1, pod warunkiem, że koszt leku zostanie obniżony do akceptowalnego poziomu. Powód: odnotowano wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz istotny odsetek chorych z trwałą odpowiedzią całkowitą.

Źródło: opracowanie własne

8.8.3. Polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 dokument opublikowany przez polską organizację opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL:

- ⊗ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z roku 2013 dotyczące terapii nowotworów z dojrzałych komórek typu T i NK [79].

Zalecenia PTOK dotyczące leczenia nawrotu lub opornej postaci sALCL:

Standardem postępowania w II linii leczenia ALCL ALK+ jest chemioterapia oparta na schematach zawierających **związki platyny (DHAP, ESHAP oraz ICE)**, a w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu II linii leczenia **ASCT**.

Leczenie postaci ALK- powinno przebiegać według strategii przyjętej dla niespecyficznego chłoniaka z obwodowych komórek T. U chorych na ten rodzaj chłoniaka, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po chemioterapii I linii, należy rozważyć zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zwykle opartej na schematach zawierających związki platyny (**DHAP, ESHAP oraz ICE**). Po zastosowaniu 2-4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do **ASCT**. Podobny schemat leczenia zaleca się także u chorych w przypadku nawrotu choroby. Natomiast w przypadku chorych, u których intensywne chemioterapia i ASCT są przeciwwskazane ze względu na wiek lub stan zdrowia, powinni zostać poddani chemioterapii alternatywnej w stosunku do tej, jaka była zastosowana w I linii. Przeprowadzenie **allo-SCT** rozważa się jedynie u chorych w młodszym wieku (poniżej 55. r.ż.) w przypadku kolejnego nawrotu choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą ASCT.

W wytycznych wskazano również, iż dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 (**brentuksymab vedotin**), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).

8.8.4. Polskie rekomendacje dotyczące finansowania leków stosowanych w populacji chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

W celu odnalezienia polskich rekomendacji dotyczących finansowania leków stosowanych u chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek przeszukano stronę internetową AOTMiT. Odnaleziono łącznie 4 dokumenty dotyczące brentuksymabu vedotin oraz wineralbiny.

Rekomendacje dotyczące brentuksymabu vedotin:

W odniesieniu do BV odnaleziono 1 dokument wydany przez Prezesa AOTMiT oraz 1 dokument wydany przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊕ Rekomendacja nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris®, brentuksymab vedotin, w ramach programu lekowego: leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) [63];
- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” [64].

Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris® w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C.81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. W rekomendacji wskazano, iż Adcetris® wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po ASCT. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania BV nad schematami chemioterapii stosowanymi w przypadku nawrotu lub chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Ponadto wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie potwierdzają, aby brentuksymab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza

farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania BV znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo.

Rekomendacje dotyczące winorelbiny:

W odniesieniu do winorelbiny odnaleziono 1 dokument wydany przez Prezesa AOTMiT oraz 1 dokument wydany przez Radę Przejrzystości AOTMiT:

- ⊕ Rekomendacja nr 186/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej [58];
- ⊕ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 236/2014 z dnia 4 sierpnia 2014r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” [59].

Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. W dokumencie wskazano, iż nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących wskazań do stosowania winorelbiny w omawianych jednostkach chorobowych zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Dodatkowo w stanowisku Rady wskazano na brak informacji dotyczących finansowania winorelbiny ze środków publicznych w innych krajach o podobnym PKB.

8.8.5. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce w okresie lipiec-wrzesień 2014 roku przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych¹⁰ w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek. Wyniki badania zostały zaprezentowane w załączniku (rozdział 12.1.). Kolejność nazwisk wskazana w niniejszym rozdziale nie musi odpowiadać kolejności odpowiedzi ekspertów przedstawionych w załączniku. Przypisanie odpowiedzi ekspertów do nazwisk zostało utajnione.

Na podstawie wyników badania ankietowego można założyć, iż rocznie do ośrodków trafia od 1 do 5 chorych na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, z czego u 28-70% chorych (rozbieżności w odpowiedziach ankietowanych klinicystów) występuje nawrót choroby lub oporność na leczenie.

W oparciu o wyniki badania ankietowego stwierdzono, iż istnieją obecnie możliwości leczenia systemowego chorych na sALCL. Najczęściej wskazywanymi przez klinicystów interwencjami są **ASCT**, oraz chemioterapia w schematach **ICE** oraz **DHAP**.

W przypadku braku skuteczności leczenia systemowego chorzy otrzymują **opiekę paliatywną**. Ankietowani eksperci wskazali, iż opieka paliatywna u chorych na nawrotowego/opornego na leczenie sALCL jest tożsama z tą stosowaną u chorych na nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina, a jej opis znajduje się w rozdziale 3.8.5.

10



9. Przedstawienie potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Populację docelową dla brentuksymabu vedotin stanowią dzieci od 12 r.ż. oraz dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Według zagranicznych wytycznych chorzy na nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL, którzy są kandydatami do przeszczepienia powinni zostać zakwalifikowani do udziału w badaniu klinicznym lub chemioterapii z wykorzystaniem schematu CHOP. W czasie nawrotu rekomendowane jest podawanie chemioterapii opartej na platynie. W sytuacji uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zalecane jest zastosowanie HDC wraz z przeszczepieniem (ASCT/ allo-SCT). Natomiast w przypadku braku odpowiedzi, najlepszego leczenia wspomagającego, radioterapii bądź rozważenie możliwości udziału chorego w badaniu klinicznym. Tymczasem w populacji chorych niebędących kandydatami do przeszczepienia zaleca się udział w badaniu klinicznym lub radioterapię paliatywną.

W Polsce zalecenia PTOK z 2013 roku wskazują, iż standardem postępowania w II linii leczenia ALCL ALK+ jest chemioterapia oparta na schematach zawierających związki platyny (DHAP, ESHAP, ICE), a w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu II linii leczenia ASCT. Natomiast terapia postaci ALK- u chorych, którzy nie uzyskali całkowitej remisji po chemioterapii I linii, zaleca się zastosowanie alternatywnej chemioterapii opartej na schematach zawierających związki platyny (DHAP, ESHAP oraz ICE). Po zastosowaniu 2-4 cykli takiego leczenia chorego należy kwalifikować do ASCT. Podobny schemat leczenia zaleca się także u chorych w przypadku nawrotu choroby. Natomiast w przypadku chorych, u których intensywne chemioterapia i ASCT są przeciwwskazane należy zastosować chemioterapię alternatywną w stosunku do tej, jaka była zastosowana w I linii. Przeprowadzenie allo-SCT zalecono jedynie u chorych w młodszym wieku (poniżej 55. r.ż.) w przypadku kolejnego nawrotu choroby i po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą ASCT.

W oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w okresie lipiec-wrzesień 2014 roku (rozdział 12.1.), którego celem było ustalenie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce

najczęściej wskazywanymi przez klinicystów interwencjami w ramach terapii systemowej były ASCT oraz chemioterapia w schematach ICE oraz DHAP. Natomiast w przypadku braku skuteczności leczenia systemowego klinicyści wskazali wykorzystanie opieki paliatywnej, którą uznano, za analogiczną do opieki paliatywnej w chłoniaku Hodgkina. W ramach wspomnianej opieki stosuje się przede wszystkim radioterapię paliatywną oraz chemioterapię paliatywną. Do najczęściej wskazywanych przez klinicystów interwencji można zaliczyć bendamustynę w monoterapii oraz w różnych schematach, gemcytabinę w monoterapii oraz w różnych schematach, także schematy ICE, IGEV oraz GVD.

Należy podkreślić, iż w populacji docelowej wskazywaną chemioterapię obok chemioterapii paliatywnej należy rozumieć jako chemioterapię ratunkową, której zastosowanie nie ma na celu wyleczenia chorego, a jedynie uzyskanie krótkotrwałej odpowiedzi na leczenie, która umożliwi przeprowadzenie przeszczepienia. Zatem leczenie chorych na nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek należy postrzegać jako proces składający się na leczenie ratunkowe (chemioterapia ± RT), które przygotowuje chorych do zastosowanie procedury przeszczepienia, na którą składa się leczenie kondycjonujące (wysokodawkowa terapia, najczęściej z wykorzystaniem chemioterapii) z następującym po nim właściwym przeszczepieniem. Na każdym z etapów część chorych może nie uzyskać wystarczającej odpowiedzi, która umożliwiłaby zakończenie całego procesu powodzeniem.

10. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [34] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [50] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna

zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie zagranicznych, polskich wytycznych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wywnioskowano, że aktualnie obowiązującą praktyką kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego sALCL jest stosowanie chemioterapii ratunkowej, która powinna umożliwić przeprowadzenie autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub chemioterapii paliatywnej.

Decyzję o wyborze konkretnych schematów chemioterapii oparto przede wszystkim o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w okresie lipiec-wrzesień 2014 roku, obrazującego aktualną praktykę kliniczną w Polsce (załącznik 12.1.) Wśród interwencji najczęściej wskazanych przez klinicystów można wskazać następujące opcje:

- ⊕ bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
- ⊕ gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;
- ⊕ chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD.

Dodatkowo w oparciu o wytyczne oraz wyniki badania ankietowego uznano, iż w analizowanej populacji chemioterapia może być stosowana w skojarzeniu z radioterapią.

W oparciu o przedstawione informacje stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla produktu *Adcetris*® w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- ⊕ **w ramach chemioterapii ratunkowej i chemioterapii paliatywnej ± radioterapia:**
 - ⊕ **bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;**
 - ⊕ **gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;**
 - ⊕ **chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD;**
- ⊕ **autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych.**

Należy zaznaczyć, iż wskazywana chemioterapia ratunkowa oraz przeszczepienie należy postrzegać jako proces CHEM ± RT ± ASCT, nie zaś jako osobne terapie. Proces ten,

którego ostatecznym celem jest odbudowa zdrowego szpiku i wyleczenie chorego, składa się na zastosowanie chemioterapii ratunkowej ± RT, następnie zastosowanie leczenia kondycjonującego z następującym po nim przeszczepieniem. Szczegółowy opis tego procesu zamieszczono w rozdziale 10.1.1.

Należy również zaznaczyć, że brak standardów terapii o wyższej skuteczności wskazuje, iż stosowane obecnie protokoły chemioterapii stanowią pewną „klasę terapeutyczną”. Zakłada się zatem, że uwzględnienie w przeglądzie systematycznym innych niż wskazane przez ekspertów klinicznych schematów chemioterapii nie wniosłoby odmiennych argumentów do wnioskowania odnośnie skuteczności leku Adcetris® w porównaniu względem obecnej praktyki klinicznej.

10.1. Komparatory

10.1.1. ASCT

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi jedną z dwóch opcji transplantacji tego typu komórek, w którym wykorzystuje się własne komórki macierzyste chorego [45].

Celem przeszczepienia jest zniszczenie komórek nowotworowych oraz wymiana komórek macierzystych szpiku kostnego i odbudowa zdrowego szpiku. Na procedurę przeszczepienia składają się: zastosowanie chemioterapii ratunkowej \pm RT następnie zbiórki komórek krwiotwórczych. Komórki te pobiera się gdy chory jest w stadium remisji po wcześniejszym leczeniu, następnie są one zamrażane i przechowywane do czasu przeszczepienia. Następnie przeprowadza się leczenie kondycjonujące mieloablacyjne z następującym po nim przeszczepieniem – reinfuzja komórek krwiotwórczych [19, 39, 51].

Celem terapii ratunkowych jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie – całkowitej lub częściowej remisji, po uzyskaniu której można rozważać kondycjonowanie (z wykorzystaniem wysokodawkowej chemioterapii i/lub RT). Kondycjonowanie odgrywa kluczową rolę w procedurze. Stanowi leczenie, którego celem jest utrzymanie długotrwałej kontroli nad chorobą lub wyleczenie (poprzez zniszczenie komórek krwiotwórczych szpiku) [19, 20, 51].

Wybór schematu terapii ratunkowej oraz kondycjonowania zależy od aktualnej sytuacji klinicznej chorego [51].

Zatem samo przeszczepienie autologiczne nie stanowi niezależnej technologii medycznej, którą można zastosować u chorego z postacią oporną/ nawrotową, u których nie osiągnięto remisji za pomocą terapii ratunkowych oraz kondycjonowania.

W przeszczepach autologicznych istnieje niewielkie ryzyko GVHD, ponieważ wymienione komórki macierzyste są własnymi komórkami chorego. Jednakże w autologicznych przeszczepach istnieje ryzyko, że niektóre komórki, które wprowadzono z powrotem do organizmu chorego nadal są komórkami nowotworowymi [46].

Autologiczne przeszczepienie stosowane jest w leczeniu:

-
- ⊕ chłoniaka Hodgkina;
 - ⊕ chłoniaków nieziarnicznych;
 - ⊕ szpiczaka mnogiego;
 - ⊕ ostrej białaczki szpikowej;
 - ⊕ nerwiaka zarodkowego;
 - ⊕ nowotworów zarodkowych;
 - ⊕ chorób autoimmunologicznych (tj. toczeń rumieniowaty układowy);
 - ⊕ amyloidozy [45].
-

10.1.2. Chlorowodorek bendamustyny

Charakterystyka wskazanego komparatora na podstawie opisu produktu leczniczego Levact® opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Levact®* znajduje się w rozdziale 5.1.2.

10.1.3. Chlorowodorek gemcytabiny

Charakterystyka wskazanego komparatora na podstawie opisu produktu leczniczego Gemcitabine Kabi® opracowano na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Gemcitabine Kabi®* znajduje się w rozdziale 5.1.3.

W Polsce gemcytabina jest refundowana również we wskazaniu pozarejestacyjnym, którym są inne i nieokreślone chłoniaki T.

10.1.4. Schemat chemioterapii ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd)

Charakterystyka wskazanego komparatora znajduje się w rozdziale 5.1.4.

10.1.5. Schemat chemioterapii IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina, prednizolon)

Charakterystyka wskazanego komparatora znajduje się w rozdziale 5.1.5.

10.1.6. Schemat chemioterapii DHAP (deksametazon, cytarbina, cisplatyna)

Charakterystyka wskazanego komparatora znajduje się w rozdziale 5.1.6.

10.1.7. Schemat chemioterapii GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana liposomalna doksorubicyna)

Charakterystyka wskazanego komparatora znajduje się w rozdziale 5.1.7.

11. Analiza systemu refundacji

11.1. Sposób finansowania brentuksymabu vedotin

Brentuksymab vedotin nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [32].

Wnioskowanym sposobem finansowania brentuksymabu vedotin jest program lekowy: „*Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD 30+ (ICD-10 C.81 Choroba Hodgkina; C.84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)*”.

11.2. Sposób finansowania komparatorów – ASCT

Na podstawie *Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)* [53], przeszczepianie autologicznych komórek krwiotwórczych finansowane jest w ramach świadczeń hematologii, onkologii i hematologii dziecięcej oraz transplantologii klinicznej.

Jeden osobodzień hospitalizacji w ramach grupy S21 *Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych* ma wartość 52 punktów. Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Wycena refundacji przeszczepienia autologicznego komórek krwiotwórczych na podstawie Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wycena punktu	Jednorazowy koszt	Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja
S21	5.51.01.0016021	Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	1 000	52	52 000,00	30	15

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

11.3. Sposób finansowania komparatorów – chemioterapia

Wskazana grupa komparatorów jest tożsama z komparatorami wskazanymi w części analizy dotyczącej chłoniaka Hodgkina. Opis sposobu jej finansowania znajduje się w rozdziale 6.3.

12. Załączniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

3. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text]

3. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

2. [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]
<input type="checkbox"/>	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]

[Redacted]	[Redacted]
<input type="checkbox"/>	[Redacted]
<input type="checkbox"/>	[Redacted]
<input type="checkbox"/>	[Redacted]
<input type="checkbox"/>	[Redacted]
<input type="checkbox"/>	[Redacted]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]

[Redacted]	[Redacted]
<input type="checkbox"/>	[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block containing three lines of blacked-out text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

3.

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]

13. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka komórek ziarnicznych w zależności od typu histopatologicznego HL.....	19
Tabela 2. Zachorowalność i umieralność na chłoniaka Hodgkina w latach 2005-2011 w Polsce.....	20
Tabela 3. Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina według klasyfikacji Ann Arbor z modyfikacją Cotswolds.....	23
Tabela 4. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia HL.....	29
Tabela 5. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania i stosowania leków w populacji docelowej.....	33
Tabela 6. Wycena refundacji przeszczepień allogenicznych komórek krwiotwórczych na podstawie <i>Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)</i>	64
Tabela 7. Szczegóły dotyczące finansowania komparatorów ze środków publicznych w Polsce.....	69
Tabela 8. Zachorowalność i umieralność na obwodowego i skórno chłoniaka z komórek T (C.84) w latach 2005-2011 w Polsce	82
Tabela 9. Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL	88
Tabela 10. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania i stosowania brentuksymabu vedotin w populacji docelowej	91
Tabela 11. Wycena refundacji przeszczepienia autologicznego komórek krwiotwórczych na podstawie <i>Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego</i>	

Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami).....104

14. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. Amin H., Raymond L., *Pathobiology of ALK+ anaplastic large-cell lymphoma*, Blood 2007, 110 (7): 1-10
3. Ansell S., *Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management*, American Journal of Hematology 2012, 87:1097–1103
4. Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L., i in., Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2007/04/10/annonc.mdm090.abstract>, (data dostępu: 06.02.2015 r.)
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®*, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
6. *Charakterystyka Produktu leczniczego Carboplatin Kabi®*, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-07-02_CarboplatinKabiChPL.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®*, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/IB/charakterystyka/2011-09-06_Cisplatinum_Accord_SPC.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx®*, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf], (data dostępu: 25.02.2015)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cytarabine Kabi®*, http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2012-12-06_CytarabineKabiChPL_18.10.2012.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
10. *Charakterystyką Produktu Leczniczego DepoCyte®*, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_DepoCyte.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)

-
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®*,
http://leki.urpl.gov.pl/files/Encortolon_tablpowl_5mg.pdf (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 12. *Charakterystyka produktu leczniczego Etoposid-Ratiopharm®*,
http://www.szpiczak.bialystok.pl/Etoposid_ratiopharm_konc.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Kabi®*,
http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2013-05-07_gemcitabine_kabi_chpl.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 14. *Charakterystyka produktu leczniczego Holoxan®*,
http://baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Endoxan_1%20g.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact®*, http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Navirel®*, <http://bazalekow.info/navirel-5909990573349>, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*,
<http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf>, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 18. Eyre T., Khan D., Hall G., Collins G., *Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease*, European Journal of Haematology 2014, 1-14
 19. Giebel S., Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych,
http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf (data dostępu 04.03.2015 r.)
 20. Hołowiecki J., Hołowiecka-Goral A., *Przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem*, Acta Haematologica Polonica, 2008: 697-706
 21. Huang H., Bai B., Cai Q. i in., Long-Term Outcome of Gemcitabine, Vinorelbine, Liposomal-Doxorubicin (GVD) As Salvage Regimen for Patients with Previously Heavily Treated Hodgkin Lymphoma and Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma,
<https://ash.confex.com/ash/2011/webprogram/Paper39750.html> (data dostępu 03.02.2015 r.)
-

-
22. Jacobsen E., *Anaplastic Large-Cell Lymphoma, T-/Null-Cell Type*, *The Oncologist*, 2006,11:831– 840
 23. Johnson S., Vasmatzis G., Feldman A., *Leukaemia Section Short Communication, t(6;7)(p25.3;q32.3) DUSP22/FRA7H*, *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* 2013; 17(11): 770
 24. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (data dostępu 04.03.2015 r.)
 25. Krawczuk-Rybak M., Płonowski M., Solarz E. i in., *Ocena wybranych funkcji endokrynnych po leczeniu ziarnicy złośliwej*, *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2008, 12, cz.4: 1014-1020
 26. Kurczab P., *Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek — trzy różne jednostki chorobowe*, *Onkologia Praktyczna Kliniczna* 2011, 7 (3): 146–151
 27. Locatelli F., Neville K.A., Angelo Rosolen A. i in., *Phase 1/2 study of brentuximab vedotin in pediatric patients with relapsed or refractory (R/R) Hodgkin lymphoma (HL) or systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL): Preliminary phase 2 data for brentuximab vedotin 1.8 mg/kg in the HL study arm*, *ASH Annual Meeting 2013*, Abstract #4378, poster presentation
 28. Magagnoli M., Spina M., M Balzarotti M. i in., *IGEV regimen and a fixed dose of lenograstim: an effective mobilization regimen in pretreated Hodgkin's lymphoma patients*, *Bone Marrow Transplantation* 2007, (40):1019–1025
 29. Markiewicz M., Kyrz-Krzemień S., *Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych: stan obecny i perspektywy rozwoju*, *Postępy Nauk Medycznych* 2011: 479-485
 30. Moskowitz A.J., Perales M.A., Kewalramani T., i in., *Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma*, *British Journal of Haematology* 2009, 146 (2):158-63
 31. Nowak J., *Rola niezgodności HLA w transplantacjach*, *Hematologia* 2010, 1(1): 49–58
 32. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.*
-

-
33. Paltiel O., Rubinstein C., Or R., i in., *Factors associated with survival in patients with progressive disease following autologous transplant for lymphoma*, Bone Marrow Transplant 2003, 31: 565-569
 34. 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
 35. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. i in., *Graziella Pinotti, Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma*, Haematologica 2007; 92:35-41
 36. Savage K., Harris N., Vose J. i in., *ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK + ALCL and Peripheral T-Cell Lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project*, Blood 2008, 111(12):1-10
 37. Sirohi B., Cunningham D., Powles R., i in., *Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma*. Ann Oncol 2008, 19(7):1312-1319
 38. Steidl C., Connors J., Gascoyne R., *Molecular Pathogenesis of Hodgkin's Lymphoma: Increasing Evidence of the Importance of the Microenvironment*, Journal of Clinical Oncology 2011, 29:1812-1826
 39. Strona internetowa Onkologia i hematologia online, *Przeszczep szpiku - Informacje ogólne*, http://onkologia-online.pl/cancer/show/293,przeszczep_szpiku, (data dostępu: 04.12.2014 r.)
 40. Strona internetowa American Cancer Society, *High-dose chemotherapy and stem cell transplant for Hodgkin disease*, <http://www.cancer.org/cancer/hodgkindisease/detailedguide/hodgkin-disease-treating-high-dose-chemo-and-stem-cell> (data dostępu 23.02.2015 r.)
 41. Strona internetowa American Society of Hematology, *Deauville criteria*, <http://imagebank.hematology.org/AssetDetail.aspx?AssetID=18359>, (data dostępu 23.02.2015 r.)
-

-
42. Strona internetowa Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, *Chłoniak nieziarniczny*, <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-anaplastyczny-z-duzych-limfocytow.html>, (data dostępu 24.02.2015 r.)
 43. Strona internetowa Mcmillan cancer support, *DHAP Chemotherapy*, <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Combinationregimen/DHAPR-DHAP.aspx>, (data dostępu: 25.02.2015 r.)
 44. Strona internetowa Mcmillan cancer support, *ICE chemotherapy for lymphoma*, <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertreatment/Treatmenttypes/Chemotherapy/Combinationregimen/ICER-ICE.aspx>, (data dostępu 25.02.2015 r.)
 45. Strona internetowa Medscape, *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, <http://emedicine.medscape.com/article/208954-overview#aw2aab6b4>, (data dostępu 25.02.2015 r.)
 46. Strona internetowa National Cancer Institute, *Bone Marrow Transplantation and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*, <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/bone-marrow-transplant> (data dostępu 25.02.2015 r.)
 47. Sureda A., Constans M., Iriando A., i in., *Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma autografted after a first relapse*, *Annals of Oncology* 2005, 16:625-33
 48. Swerdlow S., Campo E., Harris N. i in., *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, 2008, 1-422
 49. Szczeklik A., red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012*. Medycyna praktyczna, Kraków 2012, 1656-1676
 50. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
 51. Walewski J. red., *Nowotwory układu chłonnego*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego 2011, s:165-179 oraz 191-205
 52. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 17.02.2015)
-

53. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (z późniejszymi zmianami)

Wytyczne i rekomendacje

54. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 38/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie bendamustyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C81 z rozszerzeniami, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2014

55. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bendamustyny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C81 z rozszerzeniami realizowanego w ramach „programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*, 2014

56. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 138/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C81.9 i C83.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej*, 2014

57. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 160/2014 z dnia 26 maja 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej pegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C 81.9, C83.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”*, 2014

58. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 186/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej*, 2014

-
59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 236/2014 z dnia 4 sierpnia 2014r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, 2014*
 60. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 298/2013 z dnia 28 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact® (Bendamustinum hydrochloridum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2013*
 61. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Myocet (doxorubicin), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2013*
 62. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 2013*
 63. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, w ramach programu lekowego: leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), 2013, 1-10*
 64. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin), EAN: 5909991004545 we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, 2013, 1-9*
 65. Alberta Health Services, *Lymphoma*, 2014, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (data dostępu 10.03.2015 r.)
-

-
66. All Wales Medicines Strategy Group, *Brentuximab vedotin (Adcetris®) For the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma*, 2013, 1
 67. British Committee for Standards in Haematology, *Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma*, *British Journal of Haematology* 2014, 164, 39–52
 68. British Committee for Standards in Haematology, *Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms (Excluding cutaneous T-cell Lymphoma)*, 2013, 1-99
 69. Cancer Care Ontario, *Recommendation Report SCT-4: Stem Cell Transplantation in Lymphoma*, December 13, 2012
 70. European Society for Medical Oncology, *Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2014, 25 (Supplement 3): 70–75
 71. Haute Autorité de Santé, *Transparency committee opinion. ADCETRIS 50 mg, powder for concentrate for solution for infusion B/1 vial (CIP: 34009 583 971 89)*, 2013, 1-20
 72. Hintringer K., *Horizon Scanning in Oncology. Brentuximab (Adcetris®) for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma (HL) or relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL)*, 2012, 026:1-27
 73. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines In Oncology. Hodgkin Lymphoma*, wersja 2. 2014, 1-73
 74. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines In Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas*, wersja 2. 2014, 1-451
 75. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Expert Review Committee. Brentuximab vedotin (Adcetris) for Hodgkin lymphoma patients (after failure of autologous stem cell transplant (ASCT) or after failure of at least two Final recommendation*, 2013, 1-11
 76. Pan-Canadian Oncology Drug Review, *Expert Review Committee. Brentuximab vedotin (Adcetris) for second-line treatment of sALCL patients (after failure of at least one prior multi-agent chemotherapy regimen) two prior therapies in patients who are not SCT candidates). Final recommendation*, 2013, 1-10
-

-
77. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, *Brentuximab vedotin, 50 mg injection, 1 x 50 mg vial Adcetris®. Public Summary Document. PBAC Meeting 2014, 1-1*
 78. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, Tom II, Chłoniak Hodgkina, 2013
 79. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, Tom II, Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK, 2013
 80. Scottish Medicines Consortium, *Statement of Advice: brentuximab vedotin (Adcetris®) 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (No: 989/14)*, 2014
-