



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Myocet (doxorubicinum)
we wskazaniach: leczenie chłoniaków
(kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych
czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych
z uwzględnieniem przeciwwskazań

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTMiT-OT-434-23/2015

Data ukończenia: 13 listopada 2015 r.

Wykaz skrótów

AOTMiT, Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Auto-SCT - autologiczny przeszczep komórek macierzystych (*Autologous Stem Cell Transplantation*)
CCS – Klasyfikacja dławicy piersiowej na podstawie jej nasilenia wg *Canadian Cardiovascular Society*
CHOP - schemat chemioterapii cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVP - - schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
DFS - przeżycie wolne od choroby (*disease free survival*)
DHAP - schemat chemioterapii: deksametazon, cisplatyna, cytarabina
DOX – doksorubicyna
EAN – (ang. *European Article Number*), Europejski Kod Towarowy
ECOG - skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA – ang. *European Medicines Agency*
EF – frakcja wyrzutowa (*ejection fraction*)
ESHAP - schemat chemioterapii: etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna
FDA – (ang. *Food and Drug Administration*), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GIN – ang. *Guidelines International Network*
GVD - schemat chemioterapii: gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna
HAS – fr. *Haute Autorité De Santé*
HTA – (ang. *Health Technology Assessment*)
ICE - schemat chemioterapii: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
IGEV - schemat chemioterapii: Ifosfamid, gemcytabina
IPI - Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (*International Prognostic Index*)
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH - Dehydrogenaza mleczanowa
LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (*left ventricular ejection fraction*)
MINI-BEAM - Schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
MZ - Ministerstwo Zdrowia
NCCN - National Comprehensive Cancer Network
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC – ang. *National Guideline Clearinghouse*
NICE – ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*
NYHA – skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (*New York Heart Association Functional Classification*)
Obwieszczenie MZ – Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OS – przeżycie całkowite (*overall survival*)
PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (*progression free survival*)
PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CHOP - schemat chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
RT - Radioterapia
SIGN – ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
TTF - czas do niepowodzenia leczenia (*time to treatment failure*)
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji - ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej - ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)
WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization*)
Wytyczne - Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.1.1. Chłoniak Hodgkina	9
2.1.2. Chłoniaki nieziarnicze.....	12
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	18
2.2.1. Interwencja oceniana	18
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	19
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	19
2.2.2. Komparatory	20
2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	20
2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję.....	20
2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	20
2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	20
2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	21
2.2.3. Liczebność populacji	23
3. Opinie ekspertów	23
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	25
4.1. Rekomendacje kliniczne	25
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
5. Finansowanie ze środków publicznych	26
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	26
6. Wskazanie dowodów naukowych	28
6.1. Analiza kliniczna.....	28
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	28
6.1.2. Wyniki.....	29
7. Podsumowanie	33
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	33
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	35

8. Załączniki	36
8.1. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych	36
8.2. Diagram metodologii włączania badań PRISMA	38
8.3. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu	39
9. Piśmiennictwo	39

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

2015-11-05
PLA.4600.437.2015.6.ISU

Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), Doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiole. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiole. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN: 5909990213559

We wskazaniach innych niż wymienione w ChPL zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10:

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

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

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

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

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

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

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

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

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

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

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

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

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

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

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji, (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), Doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN: 5909990213559

Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianych technologii:

TEVA Pharma B.V., Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Holandia

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

Rozpoznanie ICD-10:

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

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

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

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

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

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

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

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

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

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

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

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

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

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

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5.11.2015 r., znak PLA.4600.437.2015.6.ISU, Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przeprowadzenia oceny leku Myocet proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzenia koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), Doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN: 5909990213559, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10:

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

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

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

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

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

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

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

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

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

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

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

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

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

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

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.).

2.1. Problem zdrowotny

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

2.1.1. Chłoniak Hodgkina

Klasyfikacja ICD10

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

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

Definicja

Choroba Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma* – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. (Szczeklik 2012, AOTMiT-OT-4351-39/2015)

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C81)¹:

1. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
 - a) stwardnienie guzkowe (NSHL – nodular sclerosis HL)
 - b) postać mieszana (MCHL – Mixed cellularity HL)
 - c) z zanikiem limfocytów (LDHL – lymphocyte depleted HL)
 - d) bogaty w limfocyty (LRCHL – lymphocyte rich, classic HL)
2. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL – nodular lymphocyte-predominant HL) (AOTMiT-OT-4351-39/2015).

Klasyfikacja

Po rozpoznaniu choroby należy ocenić jej stopień zaawansowania. Ocenia się go na podstawie klasyfikacji z Ann Arbor, która wyróżnia następujące stopnie charakterystyki:

I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych, lub jednego narządu pozalimfatycznego,

II – zajęcie przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony, lub jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony,

¹ <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81.0> (dostęp 6.11.2015)

III – zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, z możliwym towarzyszącym zajęciem jednoogniskowym narządu pozalimfatycznego lub zajęcie śledziony, lub narządu pozalimfatycznego i śledziony,

IV – rozsiane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych (zajęcie szpiku, lub wątroby oznacza zawsze ten stopień zaawansowania).

Ze względu na objawy ogólne wyróżnia się stopnie: A – objawy ogólne nieobecne, B – objawy ogólne obecne. Klasyfikacja została także poszerzona o masę nowotworu. Literą X oznacza się dużą masę nowotworu (ang. *bulky disease*). (AOTMiT-OT-4351-39/2015)

Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: około 25 r.ż. i po 50 r.ż., przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety (AOTMiT-OT-4351-39/2015). W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,7/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000 (Szczeklik 2015). Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2002-2013 na podstawie danych z KRN² przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2002-2013 na podstawie danych z KRN

Kategoria	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Zachorowania	772	835	854	819	773	744	710	741	706	769	728	742
Zgony	371	308	334	327	292	298	235	202	189	177	187	184

Etiologia

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe/infekcyjne (szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku). Mówi się też o korelacji choroby z zakażeniami wirusowymi EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV, promieniowaniem jonizującym i immunosupresją. Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu p53 na wzrost komórek (Szczeklik 2012).

Objawy

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, z towarzyszącymi u ok. 30% chorych objawami ogólnymi. Są to tzw. objawy B, do których należą: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka >38°C utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, oraz wzmożona potliwość w nocy. Notuje się także znaczne osłabienie, świąd skóry, nietolerancję alkoholu (Szczeklik 2012). U większości pacjentów HL umiejscawia się powyżej przepony i zajmuje najczęściej węzły szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występują duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej, a także dyskomfort w jamie brzusznej i trudności w oddawaniu moczu. Postacie pozawęzłowe choroby są rzadko obserwowane (Wróbel T, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — Chłoniak Hodgkina, 2013).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki. W badaniu immunofenotypowym stwierdza się markery aktywowanych limfocytów B – CD30 i CD25, a także CD15 i CD71. Pozostałe badania pomocnicze wykonywane w diagnostyce chłoniaka Hodgkina to morfologia krwi obwodowej, morfologia szpiku, badania obrazowe (RTG, KT, PET), laryngologiczne, czynność serca i wydolność płuc (Szczeklik 2012, AOTMiT-OT-4351-39/2015).

Rokowanie

Rokowanie określa się jako korzystne, jeżeli nie wstępują niekorzystne czynniki rokownicze, do których w zależności od stadium choroby zalicza się:

1. Dla stadium I i II:

² <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 6.11.2015)

- a) guz śródpiersia zajmujący > 1/3 maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej, lub guz w innej okolicy w największym wymiarze minimum 10 cm,
 - b) zajęcie narządów pozalimfatycznych,
 - c) OB > 50 mm po 1h, gdy nie ma objawów ogólnych, a > 30 mm po 1h przy współistnieniu objawów ogólnych,
 - d) zajęcie minimum 3 grup węzłów chłonnych,
 - e) objawy ogólne.
2. Dla stadium III i IV:
- a) stężenie albuminy w osoczu < 4 g/dl,
 - b) stężenie Hb < 10,5 g/dl,
 - c) płeć męska,
 - d) Wiek minimum 45 lat,
 - e) IV stopień zaawansowania klinicznego,
 - f) liczba leukocytów minimum 15 000/ μ l,
 - g) liczba limfocytów < 600/ μ l lub < 8%.

Obecność 0-3 wymienionych czynników wskazuje na niskie ryzyko, a występowanie 4-7 czynników oznacza rokowanie niekorzystne. Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływa na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10% (Szczekliak 2012).

Na podstawie aktualnej literatury wskazuje się, że u ok. 70-90% pacjentów z rozpoznaną chorobą Hodgkina dochodzi do wyleczenia po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie).

Jednakże u około 10-30% pacjentów (w zależności od czynników rokowniczych i rodzaju zastosowanej chemioterapii +/- RT) dochodzi do nawrotu/progresji choroby (leczenie kończy się niepowodzeniem), i to w krótkim czasie po zastosowaniu terapii (w ciągu pierwszych 3 lat od zainicjowania leczenia).

Z tego ok. 75%, po zastosowaniu chemioterapii reindukcyjnej uzyska drugą remisję całkowitą lub częściową i otrzyma chemioterapię wysokodawkową i auto-transplantację komórek. Połowa z tych pacjentów będzie wyleczona, ale nadal pozostanie 50% pacjentów u których pojawią się kolejne nawroty.

Ostatecznie ok. 25% po chemioterapii reindukcyjnej i 50% po chemioterapii wysokodawkowej i aut-SCT będzie wymagało dalszego leczenia.

Mediana przeżycia pacjentów odpornych/nawrotowych po zastosowanym przeszczepieniu nie przekracza 2/3 lat.

Niestety nie są do końca poznane czynniki rokownicze, które pozwoliłyby przewidzieć z wysokim prawdopodobieństwem niepowodzenie terapii. Dlatego kładzie się obecnie nacisk na zwiększenie liczby badań u chorych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, w celu poszukiwania nowych podejść terapeutycznych (Paszkiwicz-Kozik 2015).

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych liczbowych, pomimo leczenia może dojść do oporności, progresji lub wznowy. Stosowane opcje terapeutyczne dotyczące opornego/nawrotowego HL zaprezentowano w dalszej części opracowania.

Leczenie

Planując terapię należy wziąć pod uwagę stopień zaawansowania choroby oraz czynniki pogarszające rokowanie. We wczesnych stopniach zaawansowania, u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na podaniu chemioterapii: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna (ABVD) w połączeniu z radioterapią z ograniczeniem do miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT). Wiele publikacji obok ABVD wymienia chemioterapię Stanford V (Bleomycyna; Doksorubicyna; Etopozyd; Mechloretamina; Prednizon; Winblastyna; Winkrystyna) w połączeniu z IRFT. W licznych ośrodkach stosowana jest chemioterapia BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) u chorych do 60 r.ż., bez radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają objętości 2,5 cm, lub w przypadku prawidłowego wyniku PET. Niektóre dane wskazują też na zastosowanie 2 cykli BEACOPP, a następnie 2 cykli ABVD w połączeniu z radioterapią (ESMO 2011).

Chemioterapia ABVD może być zastąpiona programem MOPP (mechloretamina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, lub układu

oddechowego. Kwalifikacja chorego do chemioterapii radykalnej nie wyklucza zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji. (Szczeklik 2012)

Leczenie progresji lub wznowy HL:

Wyróżnia się:

- a) oporność pierwotną choroby – pacjent nigdy nie osiąga całkowitej remisji (CR),
- b) wznowę wczesną – do 12 miesięcy od osiągnięcia CR,
- c) wznowę późną – po 12 miesiącach od osiągnięcia CR.

W przypadku wystąpienia nawrotów/oporności najczęściej stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Przed auto-SCT podaje się ≥ 2 cykle chemioterapii II rzutu (ESHAP, ICE, DHAP, IGEV, GVD, mini-BEAM)³, której celem jest uzyskanie przynajmniej częściowej odpowiedzi na leczenie. Wybór schematu zależy w głównej mierze od ośrodka leczącego i obecnie nie ma przyjętego standardu postępowania wśród chorych z nawrotowym/opornym HL.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do auto-SCT, powinni mieć zastosowane leczenie skojarzone – chemioterapia i radioterapia.

W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, można zastosować leczenie paliatywne (gemcytabina, bendamustyna, winblastyna) \pm RT oraz po co najmniej dwóch liniach leczenia brentuksymab vedotin (Szczeklik 2015).

Źródło: AOTMiT-OT-4351-39/2015

2.1.2. Chłoniaki nieziarnicze

Klasyfikacja ICD10

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

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

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

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

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

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

³ ESHAP - arabinozyd cytozyny, cisplatyna, etopozyd, metylprednizolon; ICE – etopozyd, ifosfamid, karboplatyna; DHAP - darabinozyd cytozyny, cisplatyna, deksametazon; IGEV – gemcytabina, ifosfamid, prednizolon, winorelina; GVD – gemcytabina; winorelina; darabinozyd cytozyny; mini-BEAM - Arabinozyd cytozyny, etopozyd, karmustyna; melfalan.

C85 - inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych, w tym:

- C85.0 - mięsak limfatyczny
- C85.1 - chłoniak z komórek B, nie określony
- C85.7 - inne określone postaci chłoniaka nieziarniczego
- C85.9 - chłoniak nieziarniczy, nie określony

Definicja

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

Epidemiologia

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

Poniżej przedstawiono dane KRN na temat zachorowań na NHL i spowodowanych nimi zgonów w Polsce, z rozbiciem na rozpoznania wg klasyfikacji ICD10.

Tabela 2. Zachorowania i zgony na NHL w Polsce w latach 2003-2013 na podstawie danych z KRN

Typ chłoniaka (ICD10)	Kategoria	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
C82	Zachorowania	238	180	219	257	237	247	296	343	310	352	385
	Zgony	107	110	146	122	137	170	143	141	132	120	125
C83	Zachorowania	760	981	1097	1207	1367	1395	1432	1577	1483	1671	1598
	Zgony	337	315	319	315	388	434	459	505	506	502	522
C84	Zachorowania	122	136	163	145	157	183	182	226	237	242	227
	Zgony	42	56	56	49	72	90	97	91	111	108	91
C85	Zachorowania	1045	983	857	817	730	688	674	591	668	740	704
	Zgony	928	945	935	918	908	804	792	671	742	734	871

Etiologia i patogeneza

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

Wśród czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

- wirusy (*Epstein-Barr*, HTLV-1, HIV, HHC-8, HCV C),
- bakterie (np.: *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psitaci*),
- choroby autoimmunologiczne,
- wrodzone niedobory immunologiczne (zespół Wiskotta i Aldricha, zespół ataksja-teleangiektazja),
- nabyte niedobory immunologiczne (AIDS, immunosupresyjny zespół przeszczepowy),
- leki cytostatyczne i immunologiczne,
- związki chemiczne (np. aromatyczne związki cykliczne, związki ochrony roślin),
- czynniki fizyczne (np. promieniowanie jonizujące).

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

Klasyfikacja

Obowiązującą klasyfikacją histopatologiczną NHL jest podział zaproponowany przez WHO, przyjmujący za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Klasyfikacja ta odzwierciedla pochodzenie komórki chłoniakowej z odpowiednio zróżnicowanej prawidłowej komórki limfoidalnej.

Tabela 3. Klasyfikacja chłoniaków wg WHO

Nazwa chłoniaka	Skrót
Chłoniaki B-komórkowe	
Chłoniak/białaczka limfoblastyczny B-komórkowy, bez dodatkowej specyfikacji	B-ALL/LBL, NOS
Chłoniak/białaczka limfoblastyczny B-komórkowy, z powtarzalnymi zmianami genetycznymi	B-ALL
Przewlekła białaczka limfocytowa/ Chłoniak z małych limfocytów	CLL/SLL
Białaczka prolimfocytowa B-komórkowa	B-PLL
Białaczka włochatokomórkowa	HCL
Szpiczak plazmocytowy	MP
Chłoniak limfoplazmocytowy/ makroglobulinemia Waldenströma	LPL/MM
Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej	SMZL
Śledzionowy B-komórkowy chłoniak/białaczka, nieklasyfikowany	SBCLL
Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej MALT	MALT
Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej	NMZL
Chłoniak grudkowy	FL
Pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania	PCFCL
Chłoniak z komórek płaszczka	MCL
Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bez dodatkowej specyfikacji	DLBCL, NOS
Chłoniak z dużych komórek B bogaty w komórki T/histiocyty	DLBCL, NOS
Pierwotny rozlany chłoniak z dużych komórek B ośrodkowego układu nerwowego	THRLBCL
Pierwotnie skórny rozlany chłoniak z dużych komórek B typu kończynowego	PCDLBCL
Chłoniak rozlany z dużych komórek B osób starszych EBV+	DLBCL-EBV+
Chłoniak rozlany z dużych komórek B związany z przewlekłym stanem zapalnym	DLBCLCI
Lymphomatoid granulomatosis	LYG
Chłoniak pierwotny śródpiersia z dużych komórek B	PMLBCL
Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B	IVLBCL
Chłoniak z dużych komórek B, ALK+	LBCL-ALK+
Chłoniak plazmablastyczny	PBL
Chłoniak z dużych komórek B związany z zależną od wirusa HHV8 wieloogniskową chorobą Castlemana	LBCL-MCD-HHV8+
Pierwotny chłoniak wysiękowy	PEL
Chłoniak Burkitta	BL
Chłoniak B-komórkowy nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Burkitta	DLBCL-BL
Chłoniak B-komórkowy nieklasyfikowany, z cechami pośrednimi między chłoniakiem z dużych komórek B a chłoniakiem Hodgkina	DLBCL-HL
Chłoniaki T-komórkowe i z komórek NK	
Chłoniak/ białaczka limfoblastyczny T-komórkowy	T-ALL/LBL
Białaczka prolimfocytowa T-komórkowa	T-PLL
Białaczka z dużych, ziarnistych limfocytów	T-LGL
Przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK	CLPD-NK
Agresywna białaczka z komórek NK	AL.-NK
Białaczka/ chłoniak T-komórkowy dorosłych	ATLL
Pozawęzłowy chłoniak NK/T-komórkowy typu nosowego	ENLNT-NK/T
Enteropatyczny chłoniak T-komórkowy	EATL
Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy	HSTL
Podskórny chłoniak T-komórkowy typu panniculitis	SPTCL
Ziarniak grzybiasty/zespół Sezary'ego	MF/SS

Nazwa chłoniaka	Skrót
Pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+	T-LPD-CD30+
Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK+	ALCL-ALK+
Anaplastyczny chłoniak z dużych komórek ALK-	ALCL-ALK-
Angioimmunoblastyczny chłoniak T-komórkowy	AITL
Chłoniak z obwodowych komórek T, bez dodatkowej specyfikacji	PTCL

Obraz kliniczny

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

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

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

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

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

Diagnostyka

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego, do którego pobierany jest cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych pozawala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego. Rzadziej diagnostykę NHL uzupełniają badania molekularnymi i cytogenetycznymi. U każdego chorego z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarnicznym należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe w celu wyboru odpowiedniego leczenia, oceny stopnia zaawansowania choroby i rokowania. Podstawowe badania obejmują ocenę objawów ogólnych z oceną wydolności czynnościowej chorego wg ECOG, EKG, badania obrazowe umożliwiające lokalizację węzłowych i pozawęzłowych zmian chorobowych – tomografię komputerową, biopsję szpiku, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną, badania endoskopowe oraz punkcję łądźwiową. Diagnostyka obejmuje także badania laboratoryjne - morfologię krwi obwodowej, biochemiczne wskaźniki czynności wątroby i nerek, aktywność LDH w surowicy, proteinogram i immunoelektroforezę białek osocza, odczyn Coombsa, badania w kierunku zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV i CMV.

Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B.

Tabela 4. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarnicznych wg skali Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)

IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj. gorączki (>38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B	

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

Tabela 5. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla chłoniaków

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie
IPI dla chorych w wieku >60 lat	
Zaawansowanie chłoniaka wg skali Ann Arbor	III lub IV
Liczba miejsc pozawęzłowych	>2
Stan ogólny chorego wg skali ECOG	≥2
Stężenie LDH w surowicy	Przekracza normę
Liczba miejsc pozawęzłowych	>1
IPI dla chorych w wieku ≤60 lat	
Stan ogólny chorego wg skali ECOG	≥2
Zaawansowanie chłoniaka wg skali Ann Arbor	III lub IV
Stężenie LDH w surowicy	Powyżej normy

Wyniki dla chorych w wieku >60 lat oznaczają:

0 lub 1 – małe ryzyko

2 – pośrednio małe,

3 – pośrednio duże,

4 lub 5 – duże;

zaś dla chorych w wieku ≤60 lat:

0 lub 1 – małe,

2 lub 3 – duże.

Leczenie

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

NHL powolne – do tej grupy zalicza się: większość chłoniaków B-komórkowych i niektóre chłoniaki linii T (ziarniniaka grzybiastego, białaczkę prolimfocytową T-komórkową, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK, chłoniaka anaplastycznego T-komórkowego). Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne. W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). W przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby. Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby, znaczne powiększenie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych (wątroby lub śledziony), istotne nacieczenie szpiku oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka (np. w obrębie OUN, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego).

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

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

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

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

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

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

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

NHL bardzo agresywne – do tej grupy zalicza się białaczkę B-limfoblastyczną, białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniaka Burkitta. Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego należy jak najszybciej rozpocząć chemioterapię i profilaktykę zmian w OUN. Przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić (diureza dobową >2,5 l) i podać allopuryinol 600-800 mg/d doustnie w celu zapobieżenia zespołowi rozpadu nowotworu. Aby uniknąć wystąpienia tego zespołu wskazana jest także wstępna (kilkudniowa) chemioterapia cytoredukcyjna oparta na kortykoterapii (w przypadku białaczek) lub schemacie CVP/CHOP (chłoniak Burkitta). We wszystkich podtypach białaczek stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Duża masa guza (>7-10 cm) wymaga ponadto uzupełniającej radioterapii. Dalsze leczenie, w tym auto-HCT, zależy od występowania czynników ryzyka na początku choroby. Leczeniem z wyboru u chorych o złym rokowaniu, po ukończeniu leczenia indukcyjnego i konsolidacji, jest zastosowanie chemioterapii wysokodawkowanej i auto-HCT.

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

Źródła: Szczekliak 2014, AOTM-DS-431-15-2013

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), Doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN: 5909990213559
Substancja czynna	Doxorubicinum
Droga podania	Dożylnie (i.v.)
Kod ATC	kod ATC: L 01 D B 01 grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne
Mechanizm działania	Substancją czynną produktu leczniczego Myocet jest chlorowoderek dokсорubicyny. Dokсорubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Dokсорubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej dokсорubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na dokсорubicynę in vitro. U zwierząt dokсорubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną dokсорubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

Źródło: ChPL Myocet

(na podstawie AOTM-RK-434-9/2013)

Nazwa Produktu Leczniczego: Myocet (substancja lecznicza – dokсорubicyna liposomalna niepegylowana)

Grupa farmakoterapeutyczna: ATC: L01DB01, leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne.

Mechanizm działania: Substancją czynną produktu leczniczego Myocet jest chlorowoderek dokсорubicyny. Dokсорubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również polimerazy DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Topoizomeraza II jest zależnym od ATP enzymem, który przyłącza się do DNA i powoduje dwuniciowe pęknięcia w szkielet fosforanowym 3', co umożliwia przejście nici i rozwinięcie zwiniętego DNA. Po przejściu nici topoizomeraza skleja końce DNA. Takie działanie enzymu jest niezbędne do naprawy i replikacji DNA. Utworzenie trzyczęściowego kompleksu z antracyklinami i z etopozydem hamuje religację przeciętych nici DNA, co prowadzi do apoptozy. Zaburzenia mechanizmów naprawiających dwuniciowe pęknięcia DNA zwiększają wrażliwość komórek na te leki, natomiast nadmierna ekspresja związanej z transkrypcją naprawy DNA może prowadzić do oporności. Ze względu na posiadanie grup chinonowych antracykliny mogą tworzyć wolne rodniki in vitro oraz w tkankach prawidłowych i nowotworowych.

Dokсорubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej dokсорubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na dokсорubicynę in vitro. U zwierząt dokсорubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jelit w porównaniu z konwencjonalną dokсорubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

W porównaniu z dokсорubicyną stosowaną w tradycyjnej postaci, formy liposomalne charakteryzują się wolniejszą eliminacją, większym AUC, mniejszym klirenssem osoczkowym i mniejszą objętością dystrybucji. Mechanizm dokсорubicyny podawanej w liposomach nie różni się od mechanizmu działania tego cytostatyku stosowanego w formie tradycyjnej i polega przede wszystkim na hamowaniu aktywności topoizomerazy II oraz indukowania powstawania wolnych rodników tlenowych.

Wskazania rejestracyjne: Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Dawkowanie i długość trwania terapii: Jako że stosowanie dokсорubicyny liposomalnej w chłoniakach niezłośliwych jest zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi, dawkowanie leku w tym wskazaniu nie jest określone Charakterystyką Produktu Leczniczego. W leczeniu raka piersi zalecana dawka początkowa wynosi 60-75 mg/m² co 3 tygodnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m²). Lek – po rekonstrukcji i rozcieńczeniu – jest podawany w infuzji dożylniej przez 1 godzinę.

Myocet jest dostępny w zestawie 3 fiolek: Myocet chlorowodorek doxorubicyny, Myocet liposomy i Myocet bufor. Rekonstytucja chlorowodoru doxorubicyny odbywa się poprzez jego rozpuszczenie w 20 ml 0,9% NaCl do wstrzykiwań, a następnie podgrzewanie w łaźni wodnej lub na suchym bloku grzejnym przed dodaniem liposomów oraz buforu. Odtworzona postać produktu Myocet zawiera 50 mg chlorowodoru doxorubicyny/25 ml koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji (2 mg/ml).

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, dyspersję liposomów, rozpuszczalnik lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Produkt leczniczy Myocet został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach procedury centralnej w dniu 13 lipca 2000 r. (pozwolenie nr EU/1/00/141/001-002). Ostatnie przedłużenie zezwolenia nastąpiło 2 lipca 2010 r.

(na podstawie AOTM-RK-434-9/2013)

Na terenie UE zarejestrowany jest także produkt leczniczy Caelyx, który zawiera doxorubicynę liposomalną pegylowaną. Produkt jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego,
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem,
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują,
- w leczeniu mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Preparat Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doxorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji (ChPL Caelyx).

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Myocet, zawierający substancję czynną doxorubicinum, jest obecnie finansowany we wskazaniu rejestracyjnym, w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii, zgodnie z załącznikiem C.21 (a i b) do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych aktualnego na dzień 1 listopada 2015 r.

Dotychczasowe postępowanie administracyjne.

W omawianym wskazaniu Myocet był wcześniej oceniany przez AOTM/AOTMiT:

- a) W wydanym stanowisku RP nr 83/2012 z dnia 24 września 2012 r. uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie doxorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).

W uzasadnieniu stwierdzono iż: „Podawanie doxorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doxorubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doxorubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na

konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej”

- b) Minister Zdrowia dnia 08.10.2013 r. pismem znak MZ-PL-460-19199-24/DJ/13 przekazał zlecenie do AOTMiT dotyczące przygotowania opinii przez Radę Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku Myocet.

W wydanej opinii RP nr 284/2013 z dn. 21 października 2013 roku w sprawie objęcia refundacją leku Myocet (doxorubicin), w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL w przypadku współistnienia poważnych zdarzeń sercowo - naczyniowych wydała pozytywną opinię w powyższej sprawie.

W uzasadnieniu stwierdzono, że doxorubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów w tym i chłoniaków. Ograniczeniem stosowania doxorubicyny jest istotne ryzyko kardiotoxyczności. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doxorubicynie, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doxorubicyną konwencjonalną, zastosowanie postaci liposomalnej (Myocet) pomimo niewielkiej liczby danych klinicznych, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej przy istotnie obniżonym ryzyku występowania powikłań, w tym kardiotoxyczności.

2.2.2. Komparatory

(na podstawie AOTMiT-OT-431-23/2011)

Komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, tj. niepegylowanej doxorubicyny liposomalnej, jest doxorubicyna konwencjonalna.

Niepegylowana doxorubicyna liposomalna, w porównaniu z doxorubicyną konwencjonalną, ma zmienioną farmakokinetykę: charakteryzuje się większym polem pod krzywą stężeń (AUC), mniejszą objętością dystrybucji oraz zmniejszoną dystrybucją do serca, wątroby, śledziony i naczyń chłonnych.

Według informacji zawartej w publikacji Szmít 2013, doxorubicyna jest podstawowym składnikiem protokołu chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, winkrystyna, doxorubicyna, prednizolon) będącego standardem w leczeniu 1. linii w różnych rodzajach chłoniaków nieziarnicznych oraz protokołów chemioterapii ABVD (doxorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doxorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) zalecanych (zależnie od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania) w leczeniu chłoniaków ziarnicznych. Istotnym ograniczeniem terapii doxorubicyną jest kardiotoxyczność, która stwarza problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi, ale usunięcie doxorubicyny ze schematu chemioterapii znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową. W tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoxyczność. Stąd w rozpatrywanym problemie klinicznym komparatorem dla niepegylowanej doxorubicyny liposomalnej będzie doxorubicyna konwencjonalna.

2.2.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Brak opinii ekspertów (do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta).

2.2.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Brak opinii ekspertów (do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta).

2.2.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów (do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta).

2.2.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów (do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta).

2.2.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Brak opinii ekspertów (do dnia przekazania niniejszego opracowania nie otrzymano opinii eksperta).

2.2.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

We wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C81-C85, w Agencji oceniane były: brentuksymab vedotin, rytuksymab, bendamustyna, gemcytabina. Szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM/AOTMiT odnoszących się do wskazań C81-C85

Nr Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko RP nr 136/2015 Rekomendacja Prezesa AOTM 83/2015	26.10.2015 r. 28.10.2015 r.	Adcetris (brentuksymab vedotin)	Choroba Hodgkina Inne i nieokreślone chłoniaki T	Rada uważa <u>za niezasadne</u> objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego. Jednocześnie uważa <u>za zasadne</u> objęcie refundacją w powyższych wskazaniach <u>pod warunkiem</u> sprecyzowania zapisów programu lekowego, zgodnie z uwagami przedstawionymi w uzasadnieniu stanowiska. Rada, jednocześnie, nie akceptuje proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.	Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), we wskazaniu: Choroba Hodgkina, <u>pod warunkiem doprecyzowania kryteriów włączenia</u> do programu lekowego, zgodnie z którymi będą to dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) szp ku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, u których nastąpiła progresja choroby. Prezes Agencji <u>nie rekomenduje</u> objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), we wskazaniu: układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T”.
Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2015	28. 09. 2015 r.	MabThera (rytuksymab)	we wskazaniach określonych kodami ICD-10, w katalogu chemioterapii	Rada Przejrzystości <u>uznaje za zasadną</u> dalszą refundację w katalogu chemioterapii leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C81, C 85 (wraz z podkodami), C91, C91.1, C91.4. Jednocześnie, Rada Przejrzystości <u>uznaje za niezasadną</u> dalszą refundację leku MabThera (rituximabum) we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C91.2, C91.3, C91.5, C91.7, C91.9	nd
Stanowisko RP nr 47/2013 Rekomendacja Prezesa AOTM 29/2013	25.02.2013 r.	Levact (bendamustyna)	Chłoniaki niezziarnicze	Rada uważa <u>za zasadne</u> finansowanie produktu leczniczego: Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg (kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach odrębnej	Prezes Agencji <u>rekomenduje</u> objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.

Nr Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
				grupy limitowej	
Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia	22. 07. 2013 r.	Gemcitabinum	Objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną Gemcitabinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: 1. Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina) - ICD-10: C81 2. Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) - ICD-10: C82 3. Chłoniak nieziarniczny rozlany - ICD- 10: C83 4. Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T - ICD-10: C84 5. Inne i nieokreślone postaci chłoniaka nieziarniczego - ICD-10: C85	Rada Przejrzystości <u>wyraża pozytywną opinię</u> w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13:	n.d.
Stanowisko RP nr 27/2013 Rekomendacja Prezesa AOTM 19/2013	28.05.2012	MabThera (rytuksymab)	Choroba Hodgkina	Rada Przejrzystości <u>uważa za niezasadne</u> usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rituksymabu u w leczeniu choroby Hodgkina”.	Prezes Agencji <u>nie rekomenduje usunięcia</u> z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie rituksymabu w leczeniu choroby Hodgkina”. Jednocześnie nie rekomenduje też zmiany jego sposobu finansowania.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.2.3. Liczebność populacji

Na potrzeby niniejszego opracowania Agencja wystąpiła z prośbą do NFZ o udostępnienie danych dla leku: Myocet (doksorubicyna liposomalna), we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL zakwalifikowanych do następujących rozpoznań wg ICD-10: C81, C82, C83, C84, C85 (wraz ze wszystkimi podkodami), dla dostępnych lat w formie listy leków z katalogu chemioterapii, stosowanych u pacjentów we wskazaniach o kodach ICD-10 wymienionych wyżej, w tym wartości refundacji poszczególnych leków.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem danych nie otrzymano.

Z uwagi na powyższe, w analizie wykorzystano dostępne informacje pozyskane dla leków Mabthera (ICD 10: C85) i Adcetris (ICD 10: C81 i C84).

Zgodnie z danymi NFZ za lata 2007-2015, do leczenia niepegylowaną doksorubicyną liposomalną chorych z rozpoznaniem C81, C84 i C85 (wraz z podpunktami) w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii zakwalifikowanych było 20 chorych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba osób leczonych ogółem, doksorubicyną ogółem oraz niepegylowaną doksorubicyną liposomalną w rozpoznaniu C81-C85 – dane NFZ*.

ICD 10	Liczba unikalnych nr PESEL	2007 (niepełne dane)	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (niepełne dane)
C81	Z rozpoznaniem C85 inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarnicznych - ogółem	294	1296	1020	900	614	557	508	458	284
	L. pacjentów leczonych doksorubicyną ogółem**	180	976	631	564	321	249	250	230	151
	L. pacjentów leczonych niepegylowaną doksorubicyną liposomalną	0	0	0	0	0	0	0	5	2
C82	Z rozpoznaniem Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) - ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
C83	Z rozpoznaniem Chłoniaki nieziarniczne rozlane - ogółem	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
C84	Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T - ogółem	14	77	60	56	44	53	45	67	33
	L. pacjentów leczonych doksorubicyną ogółem**	7	36	30	31	22	20	22	28	9
	L. pacjentów leczonych niepegylowaną doksorubicyną liposomalną	0	0	0	0	0	0	0	2	0
C85	Z rozpoznaniem C85 inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarnicznych - ogółem	23	214	277	334	261	261	336	328	168
	L. pacjentów leczonych doksorubicyną ogółem**	2	121	144	174	118	123	146	172	89
	L. pacjentów leczonych niepegylowaną doksorubicyną liposomalną	0	0	1	1	0	0	1	7	1

* na podstawie danych z NFZ, przekazanych do opracowania raportów AOTMiT-OT-434-14/2015 i AOTMiT-OT-4351-39/2015

** doxorubicini liposomani pegylowana - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg;

doxorubicinum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg;

doxorubicinum liposomanum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg,

doxorubicinum liposomanum nonpegylatum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg;

doxorubicinum liposomanum pegylatum - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg.

Do dnia przekazania niniejszego opracowania, Agencja nie otrzymała opinii od eksperta w zakresie liczebności populacji w danym wskazaniu.

3. Opinie ekspertów

W trakcie opracowywania niniejszego dokumentu Agencja wystąpiła do Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii o przekazanie opinii w sprawie objęcia refundacją leku Myocet (doksorubicyna liposomalna

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

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano odpowiedzi w powyższej sprawie.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 6.11.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych towarzystw medycznych związanych z onkologią, tj. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network, British Committee for Standards in Haematology, a także z wykorzystaniem wyszukiwarek TRIP Database oraz National Guidelines Clearinghouse. Wykorzystano słowo kluczowe lymphoma. Odnaleziono 22 publikacje dotyczące leczenia chłoniaków, z czego jedynie w czterech przedstawiono zalecenia dotyczące pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi. Ponadto w trakcie niesystematycznego wyszukiwania z użyciem wyszukiwarki Google odnaleziono stanowisko polskich ekspertów dotyczące leczenia w przedmiotowym wskazaniu, które zdecydowano się dołączyć do odnalezionych wytycznych klinicznych. Szczegóły rekomendacji zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd rekomendacji klinicznych dotyczących niepegyłowanej doksorubicyny liposomalnej we wnioskowanych wskazaniach

Kraj/region	Organizacja, rok	Przedmiot wytycznych	Rekomendacja dotycząca wnioskowanej interwencji
USA	National Comprehensive Cancer Network 2015 (NCCN 2015a)	Chłoniak Hodgkina	Schemat Stanford V pozwala na zredukowanie skumulowanej dawki doksorubicyny i bleomycyny, co pozwala zmniejszyć ryzyko bezpłodności, nowotworów wtórnych, kardiotoxyczności i toksyczności płucnej . Stanford V: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, chlometyna/cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon + radioterapia.
USA	National Comprehensive Cancer Network 2015 (NCCN 2015b)	Chłoniaki niezziarnicze	Zaleca się wykonanie angiografii brankowanej z zastosowaniem radionuklidu (MUGA)/echokardiogramu przed zastosowaniem schematu chemioterapii opartego na antracyklinach lub ich pochodnych. Schemat chemioterapii początkowej chłoniaków wielkokomórkowych (rozlanych), pacjenci ze słabą frakcją wyrzutową lewej komory lub bardzo osłabieni: zastąpienie względem schematu podstawowego doksorubicyny etopozydem (+/- winkrystyny prokarbazyną), liposomalną doksorubicyną , mitoksantronem lub dodanie etopozydu i utrzymywanie doksorubicyny w dawce podstawowej.
Alberta, Kanada	Alberta Health Services 2014 (AHS 2014)	Chłoniaki	Zaleca się wykonanie MR lub echokardiogramu w przypadku pacjentów, którym planowane jest podanie antracyklin lub chemioterapii w wysokich dawkach (w szczególności u pacjentów > 50 r.ż., cierpiących kiedykolwiek na nadciśnienie lub choroby sercowo-płucne). Schemat chemioterapii początkowej chłoniaków wielkokomórkowych (rozlanych), w przypadku pacjentów z chorobami serca i frakcją wyrzutową lewej komory < 50%, zakłada zastąpienie, względem schematu podstawowego, doksorubicyny etopozydem .
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2013 (PTOK 2013)	Pierwotne chłoniaki skóry	U chorych z gwałtowną progresją ziarniniaka grzybiastego zaleca się rozpoczynanie monochemioterapii dożyłnej przy użyciu gemcytabiny lub liposomalnej doksorubicyny. Postać liposomalna zapewnia dłuższą ekspozycję komórek nowotworowych na działanie leku oraz zmniejsza toksyczność, a w szczególności kardiotoxyczność .
Polska	stanowisko eksperckie dr n. med. S. Szmit, prof. dr hab. n. med. W. W. Jędrzejczak, prof. dr hab. n. med. G. Opolski, 2013	Stosowanie niepegyłowanej liposomalnej doksorubicyny u chorych na chłoniaki ze współwystępującymi chorobami sercowo-naczyniowymi	Doksorubicyna jest podstawowym składnikiem protokołów chemioterapii stosowanych w leczeniu chłoniaków. Istotnym ograniczeniem terapii doksorubicyną jest kardiotoxyczność, która stwarza problemy zwłaszcza u chorych z już istniejącymi problemami kardiologicznymi, ale usunięcie doksorubicyny ze schematu chemioterapii znacznie zmniejsza skuteczność przeciwnowotworową. W tej sytuacji celowe jest zastępowanie preparatu konwencjonalnego preparatem liposomalnym, który ma mniejszą kardiotoxyczność .

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 6.11.2015 r. przeszukano strony internetowe zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Zastosowano słowa kluczowe *Myocet* i *doxorubicin*. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ocenianego leku.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Myocet (doxorubicinum liposomanum) jest obecnie finansowany w ramach katalogu chemioterapii (załączniki C.21.a i C.21.b Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r.).

Refundacja obejmuje wskazanie zarejestrowane (kod ICD-10 C50, nowotwór złośliwy sutka), oraz wskazania pozarejestracyjne: C81, C82, C83, C84, C85 z podkodami, u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem przeciwwskazań (zakres wskazań, którego dotyczy niniejszy raport).

Tabela 10. Finansowanie rozważanego produktu leczniczego w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Limit [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Myocet (Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzenia koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzenia 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)	4 212,00	4 422,6	4 422,6	<ul style="list-style-type: none"> • C81 choroba Hodgkina (wraz z podkodami C81.0, C81.1, C81.2, C81.3, C81.7, C81.9) • C82 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) (wraz z podkodami C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) • C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83 (wraz z podkodami: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9) • C84 Obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (wraz z podkodami: C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) • C85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych (C85.0, C85.1, C85.7, C85.9) 	bezpłatne	0 PLN

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 28 października 2015 r.

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Dane pochodzące z komunikatów NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono całkowite wydatki na finansowanie leku Myocet (Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) ze środków publicznych w Polsce. Dane uzyskano korzystając z informacji przedstawionych w komunikatach Narodowego Funduszu Zdrowia o kwotach refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Dane dostępne w serwisie internetowym NFZ dla leku Myocet dostępne są od roku 2013, w związku z tym w niniejszej tabeli przedstawiono liczbę opakowań oraz wartość refundacji dla połowy roku, tj. dla okresu od stycznia 2013 do lipca 2015 roku.

W roku 2014 wartość sprzedaży substancji czynnej doksorubicyna względem roku 2013 wzrosła. Pod koniec roku 2014, refundacja leków przez NFZ osiągnęła wartość 12 212 808 PLN.

Analizując sprzedaż produktu Myocet w pierwszy półroczu 2015 roku (styczeń-czerwiec), można zaobserwować, że w przypadku utrzymania się takiej liczb refundowanych opakowań leku, sprzedaż roczna będzie bardzo zbliżona do 2014 roku.

Tabela 11. Liczba opakowań i wartość refundacji leku Myocet w latach 2013-2015

Produkt leczniczy	2013		2014		2015 (lipiec)	
	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]	Liczba opakowań	Wartość refundacji [PLN]
Myocet (Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum), proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji, 50 mg	2 065, 235	9 244 094,63	2 743,92	12 212 808,23	1 346, 42	5 757 595,54

Źródło: komunikaty DGL

Na potrzeby niniejszego opracowania wystąpiono z prośbą do NFZ o udostępnienie danych o refundacji we wskazaniach C81-C85. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano danych. W związku z powyższym wykorzystano dostępne informacje pozyskane dla leków Mabthera (ICD 10: C85) i Adcetris (ICD 10: C81 i C84) w celu opracowania raportów AOTMiT-OT-434-14/2015 i AOTMiT-OT-4351-39/2015.

Zgodnie z otrzymanymi danymi, dotychczas leczonych niepegylowaną doksorubicyną liposomalną było 20 pacjentów, z czego 1 chorych miał zerową wartość rozliczeniową tego produktu (tj. nie jest jasne, czy pacjent ten otrzymał de facto oceniany lek).

Poniższa tabela przedstawia liczbę chorych (unikalnych numerów PESEL) oraz wartość refundacji niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej wg kodu rozpoznania ICD-10 C81, C84 i C85 rozliczonych w ramach katalogu chemioterapii.

Tabela 12. Liczby pacjentów leczonych niepegylowaną doksorubicyną liposomalną w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii wraz z określeniem kosztów refundacji, na podstawie danych NFZ – dostępne dane dla wskazań C81, C84 i C85 [PLN]

ICD - 10		2007*	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
C81	Liczba unikalnych nr PESEL	0	0	0	0	0	0	0	5	2
	Wartość refundacji niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej (PLN)	0	0	0	0	0	0	0	32 037	8 360
C84	Liczba unikalnych nr PESEL	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	Wartość refundacji niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej (PLN)	0	0	0	0	0	0	0	8 009	0
C85	Liczba unikalnych nr PESEL	0	0	1	1	0	0	1	7	1
	Wartość refundacji niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej (PLN)	-	-	2 650	101 645	-	-	54 458	569 684	0

*dane niepełne

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W dniu 6.11.2015 r. analityk Agencji przeprowadził przegląd systematyczny w celu określenia efektywności klinicznej doksorubicyny we wskazaniach przewidzianych w zleceniu MZ. Przegląd wykonano w bazach: Medline, Embase, Cochrane Library. Strategię wyszukiwania oparto na słowach kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Nie stosowano ograniczeń czasowych.

Dodatkowo, sprawdzono referencje odnalezionych badań oraz zapytano ekspertów klinicznych o wskazanie publikacji właściwych dla rozpatrywanej technologii medycznej. W trakcie wyszukiwania informacji na temat problemu zdrowotnego odnaleziono również badania, które włączono do przeglądu systematycznego (Mian 2014).

Selekcję prowadzono dwuetapowo przez 2 analityków, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie po pełnych tekstach publikacji. Ewentualne niezgodności rozwiązywano na drodze konsensusu (stopień zgodności 100%). Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (zał. 2).

Do niniejszej analizy klinicznej włączano badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

Tabela 13. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Pacjenci z nowotworami, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Choroba wieńcowa; 2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; 3. Cukrzyca insulinozależna; 4. Utrwalone migotanie przedsionków; 5. Arytmia komorowa; 6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; 7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami; 8. Przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200\text{mg/m}^2$; <p>Z uwzględnieniem przeciwwskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); 2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%; 3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni; 4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; 5. Złe kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) <p>We wskazaniach zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10</p> <p>C81 CHOROBA HODGKINA</p> <ul style="list-style-type: none"> C81.0 Przewaga limfocytów C81.1 Stwardnienie guzkowe C81.2 Mieszanokomórkowa C81.3 Zmniejszenie limfocytów C81.7 Inna Choroba Hodgkina C81.9 Choroba Hodgkina, Nieokreślona <p>C82 CHŁONIAK NIEZIARNICZY GUZKOWY (GRUDKOWY)</p> <ul style="list-style-type: none"> C82.0 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek, guzkowy C82.1 Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wie kich komórek, guzkowy C82.2 Wielokomórkowy, guzkowy C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego C82.9 Chłoniak nieziarniczy, nieokreślony <p>C83 CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE</p> <ul style="list-style-type: none"> C83.0 Z małych komórek (rozlany) C83.1 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) komórek (rozlany) C83.2 Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany) C83.3 Wielokomórkowy (rozlany) C83.4 Immunoblastyczny (rozlany) C83.5 Limfoblastyczny (rozlany) C83.6 Niezróżnicowany (rozlany) 	Nowotwory inne niż określone w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	C83.7 Guz (chłoniak) Burkitta C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych C83.9 Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony C84 OBWODOWY I SKÓRNY CHŁONIAK Z KOMÓREK T C84.0 Ziarniak grzybiasty C84.1 Choroba Sezary' Ego C84.2 Chłoniak Strefy T C84.3 Chłoniak limfoepitelioidalny C84.4 Obwodowy chłoniak z komórek T C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T C85 INNE I NIEOKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH C85.0 Mięsak limfatyczny C85.1 Chłoniak z komórek b, nieokreślony C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego C85.9 Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony	
Interwencja	Dokсорubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet)	Nie określono
Komparator	Dokсорubicyna konwencjonalna	Nie określono
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - Przżycie całkowite (OS) - Liczba zgonów - Jakość życia - Zdarzenia niepożądane / działania niepożądane / kardi toksyczność terapii 	<ul style="list-style-type: none"> - Przżycie wolne od choroby (DFS), - Przżycie wolne od progresji choroby (PFS), - Czas do niepowodzenia leczenia (TTF), - Odpowiedź na leczenie
Typ badania	Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> - Badania z grupą kontrolną z randomizacją - Badania z grupą kontrolną bez randomizacji Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: <ul style="list-style-type: none"> - Prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną - Prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną - Retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną - Badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) 	Badania opisowe: <ul style="list-style-type: none"> - Seria przypadków – badanie pretest/posttest - Seria przypadków – badanie pretest/posttest - Studium przypadku lub opisy przypadków

Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych HTA” http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1_04012010.pdf

6.1.2. Wyniki

Ostatecznie do analizy klinicznej Agencji włączono 2 badania. Badania Jurczak 2013 i Mian 2014 były badaniami retrospektywnymi kohortowymi z równoczesną grupą kontrolną.

Włączone badania opisano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Opis badania	Populacja	Interwencja
Jurczak 2013 Sponsor: TEVA <i>(koszty administracyjne związane ze zbieraniem danych, wsparcie językowe i techniczne przy przygotowaniu manuskryptu)</i>	Typ: retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, badanie wieloośrodkowe (ośrodki zrzeszone w Polskiej Grupie Badawczej Chłoniaków) Follow-up: 12 m-cy po zakończeniu aktywnego leczenia	Pacjenci z chłoniakiem, N=610 Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10 C83.3), n=427 Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C83.1), n=69 Chłoniak grudkowy (ICD-10 C82), n=45 Obwodowy chłoniak z komórek T (ICD-10 C84.4), n=38 Chłoniak z komórek B strefy marginalnej węzłów chłonnych*, n=23 Przewlekła białaczka limfatyczna / Chłoniak z małych limfocytów*, n=8 Wiek: 56,7 ± 14,6 Pacjenci z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego Nadciśnienie tętnicze, n=186 (30,5%) Hipercholesterolemia, n=71 (11,6%) Cukrzyca, n=53 (8,7%) Palący, n=100 (16,4%) Objawy niewydolności serca w podstawowym badaniu, n=53 (8,7%) Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, n=17 (2,8%) Arytmia w wywiadzie, n=29 (4,8%) Udar mózgu w wywiadzie, n=6 (1%) Początkowa wartość LVEF [%] dla 340 pacjentów, n=62 ± 7	– DOX nie-liposomalna, n=581 (95,2%) – Myocet, n=29 (4,8%)** – Schemat CHOP (n=116) – Schemat (R) CHOP (n=464) – Schemat R-COMP (n=22) – Schemat R-maxi-CHOP (n=4) – Schemat CHOEP (n=2) – Schemat hyper-CVAD (n=2)

Badanie	Opis badania	Populacja	Interwencja
		<p>Dane wyjściowe dla DOX liposomalnej vs. DOX nie-liposomalnej</p> <p>Zawał mięśnia sercowego (10,3 vs. 2,4%, p=0,04)</p> <p>Arytmia (17,2 vs. 4,1%, p=0,009)</p> <p>Początkowa wartość LVEF (57,5 ± 8,91% vs. 62,3 ± 6,7%, p = 0,004)</p> <p>Wyższy wynik IPI dla DOX liposomalnej ($\chi^2 = 12,7$, p = 0,03)</p>	
<p>Mian 2014</p> <p>Sponsor: Stowarzyszenie "Verein für Tumorforschung"</p>	<p>Typ: retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną, wieloośrodkowe (8)</p> <p>Follow-up:</p> <p>Grupa R-COMP: mediana 1,5 roku (zakres: 1 mies.-7 lat)</p> <p>Grupa R-CHOP: mediana 3,3 roku (zakres: 1 mies. - 12 lat).</p>	<p>Pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ICD-10 C83.3) (N=364)</p> <p>Wiek:</p> <p>Grupa R-CHOP: mediana 63 lata (zakres: 18-90 lat)</p> <p>Grupa R-COMP: mediana 76 lat (zakres: 25-92 lat)</p> <p>Choroba ukł. krążenia:</p> <p>Grupa R-CHOP: 83/206, 40%</p> <p>Grupa R-COMP: 103/146, 71%</p> <p>Cukrzyca:</p> <p>Grupa R-CHOP: 18/206, 9%</p> <p>Grupa R-COMP: 21/146, 14%</p>	<p>– Schemat R-CHOP – średnio 6 cykli (n=218),</p> <p>– Schemat R-COMP – średnio 5 cykli (n=146)</p> <p>jako 1. linia leczenia + radioterapia (29% w grupie R-CHOP, 24% w grupie R-COMP)</p>

* nie przyporządkowano kodu ICD-10, ** 22 pacjentom podawano Myocet podczas całej terapii, a 7 pacjentom po rozwinięciu łagodnej niewydolności serca po podawaniu DOX nieliposomalnej

Skróty: R-COMP (rytuksymab, cyklofosfamid, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon), R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), R-maxi-CHOP (rytuksymab, większa dawka cyklofosfamidu, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon), hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon).

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

W poniższej tabeli umieszczono wyniki włączonych badań dotyczące skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania DOX liposomalnej we wnioskowanych wskazaniach.

Tabela 15. Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa DOX liposomalnej we wnioskowanych wskazaniach

Badanie	Wyniki: skuteczność	Wyniki: bezpieczeństwo
<p>Jurczak 2013</p>	<p>OS:</p> <p>Brak istotnych statystycznie różnic w OS między pacjentami przyjmującymi DOX liposomalną i DOX konwencjonalną</p> <p>Zgon:</p> <p>W grupie pacjentów przyjmujących DOX liposomalną 3 pacjentów (10%) zmarło, w tym 1 pacjent z powodu niewydolności serca</p> <p>W grupie wszystkich pacjentów (n=610) 93 pacjentów (15,5%) zmarło, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 51 z tych zgonów (55%) było związanych z progresją choroby, - 28 (30%) z przyczyn sercowo-naczyniowych, - 14 (15%) z powodu innych nieznanymi przyczyn. <p>Parametry kardiologiczne:</p> <p>Początkowa wartość LVEF w porównaniu z LVEF po leczeniu</p> <ul style="list-style-type: none"> - w grupie przyjmującej DOX liposomalną: 58,9 ± 8,7% vs. 54,6 ± 6,1%, p<0,001 - w grupie wszystkich pacjentów w badaniu: 69,1 ± 7,1% vs. 56,6 ± 8,4%, p<0,001 	<p>U 42 (20%) pacjentów na 202, u których wykonano badanie echokardiograficzne, zdiagnozowano kardiotoxycyzość, w tym u żadnego z pacjentów przyjmujących DOX liposomalną.</p> <p>W populacji wszystkich pacjentów (n=610), 177 pacjentów (29%) wymagało leczenia kardiologicznego.</p> <p>Zdarzenia niepożądane w całej populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zawał serca n=12 (2%), - Dusznica bolesna n=62 (10%), - Duszność wysiłkowa n=90 (14,8%), - Obrzęk kostki n=93 (15,2%) - Nykturia n=60 (9,8%) - Zaburzenia rytmu serca n=16 (2,6%).
<p>Mian 2014</p>	<p>OS:</p> <p>Grupa R-CHOP: 70%</p> <p>Grupa R-COMP: 56% (p=0,086)</p> <p>Zgon:</p> <p>Grupa R-CHOP: 9 (4%) – infekcja (4), zaburzenia kardiologiczne (1), zaburzenia wątroby (1), nieznanne (3).</p> <p>Grupa R-COMP: 8 (5%) – infekcja (3), zaburzenia</p>	<p>Tylko grupa R-COMP:</p> <p>Kardiotoxycyzość st. 3/4: 12 (8%)</p> <p>Leukopenia st. 3/4: 61 (42%)</p> <p>Neutropenia st. 3/4: 57 (39%)</p> <p>Anemia st. 3/4: 21 (14%)</p> <p>Trombocytopenia st. 3/4: 18 (12%)</p> <p>Infekcja st. 3/4: 43 (29%)</p> <p>Parestezja st. 3: 2 (1%)</p> <p>Gorączka neutropeniczna st. 3/4: 23 (16%)</p>

Badanie	Wyniki: skuteczność	Wyniki: bezpieczeństwo
	kardiologiczne (5).	Podanie czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów: 83 (59%) Toksyczność żołądkowo-jelitowa st. 3/4: 2 (1%)

Skuteczność praktyczna

- W badaniu Jurczak 2013 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie przeżycia całkowitego. W badaniu Mian 2014 w grupie przyjmującej DOX liposomalną (R-COMP) OS wynosił 56% dla mediany okresu obserwacji 1,5 roku (zakres: 1 mies.-7 lat), a w grupie przyjmującej DOX konwencjonalną (R-CHOP) OS wynosił 70% dla mediany okresu obserwacji 3,3 roku (zakres: 1 mies. - 12 lat), różnice w OS nie były istotne statystycznie.
- W badaniu Jurczyk 2013 zarejestrowano 3 zgony (10%) w grupie przyjmującej DOX liposomalną i 93 (15,5%) w grupie wszystkich pacjentów, w tym 28 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu Mian 2014 zgony rejestrowano u 8 (5%) pacjentów przyjmujących DOX liposomalną (grupa R-COMP) oraz u 9 (4%) pacjentów przyjmujących DOX konwencjonalną (grupa R-CHOP)
- W wyniku leczenia DOX dochodziło do pogorszenia LVEF w stosunku do wartości początkowych, dla DOX liposomalnej: $58,9 \pm 8,7\%$ vs. $54,6 \pm 6,1\%$, a dla grupy wszystkich pacjentów włączonych do badania: $69,1 \pm 7,1\%$ vs. $56,6 \pm 8,4\%$.

Bezpieczeństwo terapii

W badaniu Jurczak 2013 przeprowadzono badanie echokardiograficzne u 202 pacjentów. U 42 pacjentów (20%) zdiagnozowano kardiotoxyczość, przy czym kardiotoxyczość nie była stwierdzana u pacjentów przyjmujących DOX liposomalną. W populacji wszystkich pacjentów 177 pacjentów (29%) wymagało leczenia kardiologicznego, najczęściej (>5%) obserwowano: dusznicę bolesną (10%), duszność wysiłkową (14,8%), obrzęk kostki (15,2%) oraz nykturię (9,8%).

W badaniu Mian 2014 w grupie pacjentów przyjmujących schemat R-COMP najczęściej (>5%) obserwowano: kardiotoxyczość (8%), leukopenię (42%), neutropenię (39%), anemię (14%), trombocytopenię (12%), infekcje (29%), gorączkę neutropeniczną (16%) oraz konieczność podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (59%).

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Myocet

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mielosupresja

Leczenie produktem leczniczym Myocet powoduje mielosupresję. Produktu Myocet nie należy podawać pacjentom z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej 1500 komórek/ μ l lub liczbą płytek poniżej 100 000/ μ l przed kolejnym cyklem. Podczas leczenia produktem Myocet należy monitorować parametry hematologiczne (w tym liczbę krwinek białych i płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny).

W razie toksyczności hematologicznej oraz innego rodzaju toksyczności może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy podawaniem leku. Podczas leczenia zaleca się niższe dostosowanie dawkowania równoległe, zarówno dla produktu Myocet, jak i cyklofosfamidu. O dawkowaniu po zmniejszeniu dawki decyduje lekarz prowadzący.

Jeśli mielotoksyczność powoduje opóźnienie leczenia o ponad 35 dni po podaniu pierwszej dawki z poprzedniego cyklu, należy rozważyć zaprzestanie podawania leku.

Kardiotoxyczość

Doksorubicyna i inne antracykliny mogą działać kardiotoxycznie. Ryzyko toksyczności wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki skumulowanej tych leków i jest większe u pacjentów z kardiomiopatią w wywiadzie, napromienianiem śródpiersia lub istniejącą wcześniej chorobą serca.

Działania niepożądane

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

Następujące reakcje niepożądane w stopniu ≥ 3 występujące bardzo często (tj. $\geq 1/10$) obserwowano w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu Myocet na rynek: gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, anoreksja, odwodnienie, nudności/wymioty.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie

W wyniku przeszukania stron internetowych URPL, EMA, FDA w dniu 12.11.2015 r. nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa terapii doksorubicyną liposomalną.

Ograniczenia analizy klinicznej:

- Brak badań RCT
- Brak badań oceniających skuteczność kliniczną interwencji
- W badaniu Jurczak 2013 nie raportowano wartości OS dla porównywanych grup
- Heterogeniczne grupy pacjentów (pacjenci, różnili się w zakresie parametrów kardiologicznych, dobór leczenia mógł opierać się na stanie klinicznym)
- Badania włączone do analizy były badaniami retrospektywnymi
- W badaniu Jurczyk 2013 niektóre dane były podawane łącznie dla pacjentów przyjmujących DOX liposomalną i konwencjonalną

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5.11.2015 r., znak PLA.4600.437.2015.6.ISU, Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przeprowadzenia oceny leku Myocet proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzenia koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), Doxorubicinum, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN: 5909990213559, przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) we wskazaniach innych niż wymienione w ChPL zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10:

C81 - choroba Hodgkina, w tym:

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

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

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

C83 - chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym:

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

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

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

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

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

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

1. choroba wieńcowa;
2. łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%;
3. cukrzyca insulino zależna;
4. utrwalone migotanie przedsionków, arytmia komorowa;
5. umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej;

6. nadciśnienie tętnicze z powikłaniami;
7. przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$

z uwzględnieniem przeciwwskazań:

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

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Choroba Hodgkina (ang. *Hodgkin's lymphoma* – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. Na podstawie aktualnej literatury wskazuje się, że u ok. 70 - 90% pacjentów z rozpoznaną chorobą Hodgkina dochodzi do wyleczenia po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie. Jednakże u około 10-30% pacjentów (w zależności od czynników rokowniczych i rodzaju zastosowanej chemioterapii +/- RT) dochodzi do nawrotu/progresji choroby (leczenie kończy się niepowodzeniem), i to w krótkim czasie po zastosowaniu terapii (w ciągu pierwszych 3 lat od zainicjowania leczenia). Mediana przeżycia pacjentów odpornych/nawrotowych po zastosowanym przeszczepieniu nie przekracza 2/3 lat.

Chłoniaki nieziarnicze (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL) to grupa chorób nowotworowych charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub NK. W Polsce zapadalność szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 tys. mieszkańców rocznie. Zapadalność stale rośnie, ale przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Na podstawie danych KRN roczna liczba zachorowań we wskazaniu C82 szacuje się na poziomie na ok 350 przypadków rocznie, w pozostałych wskazaniach: w C83 ok. 1600, C84 ok. 220 i C85 ok. 700 przypadków rocznie.

Wyniki analizy klinicznej

Skuteczność praktyczna

Zarówno w badaniu Jurczak 2013, jak i Mian 2014 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie przeżycia całkowitego (OS).

W badaniu Jurczak 2013 zarejestrowano w całej populacji badanej 28 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. W badaniu Mian 2014 zgony rejestrowano u 8 (5%) pacjentów przyjmujących DOX liposomalną w ramach schematu R-COMP oraz u 9 (4%) pacjentów przyjmujących DOX konwencjonalną w schemacie R-CHOP.

W wyniku leczenia DOX dochodziło do pogorszenia LVEF w stosunku do wartości początkowych, dla DOX liposomalnej: $58,9 \pm 8,7\%$ vs. $54,6 \pm 6,1\%$, a dla grupy wszystkich pacjentów włączonych do badania: $69,1 \pm 7,1\%$ vs. $56,6 \pm 8,4\%$.

Bezpieczeństwo terapii

W badaniu Jurczak 2013 przeprowadzono badanie echokardiograficzne u 202 pacjentów. U 42 pacjentów (20%) zdiagnozowano kardiotoxycyzość, przy czym kardiotoxycyzość nie była stwierdzana u pacjentów przyjmujących DOX liposomalną. W populacji wszystkich pacjentów 177 pacjentów (29%) wymagało leczenia kardiologicznego, najczęściej ($>5\%$) obserwowano: dusznicę bolesną (10%), duszność wysiłkową (14,8%), obrzęk kostki (15,2%) oraz nykturię (9,8%).

W badaniu Mian 2014 w grupie pacjentów przyjmujących schemat R-COMP najczęściej ($>5\%$) obserwowano: kardiotoxycyzość (8%), leukopenię (42%), neutropenię (39%), anemię (14%), trombocytopenię (12%), infekcje (29%), gorączkę neutropeniczną (16%) oraz konieczność podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (59%).

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Brak opinii ekspertów.

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych

Pubmed

Data wyszukiwania: 06.11.2015

#	Query	Items found
#23	Search (#21 and #22)	75
#22	Search (study[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract])	5718385
#21	Search (#19 and #20)	189
#20	Search (((Lymphoma*[Title/Abstract] OR "Lymphoma"[Mesh] OR "Mycosis Fungoides"[Mesh] OR "Mycosis fungoides"[Title/Abstract] OR "Sézary disease"[Title/Abstract])))	199390
#19	Search (((„Doxorubicin"[Mesh]) OR (Doxorubi*[Title/Abstract]))) AND Liposom*[Title/Abstract]	2939

Embase (via OvidSP)

Data wyszukiwania: 06.11.2015

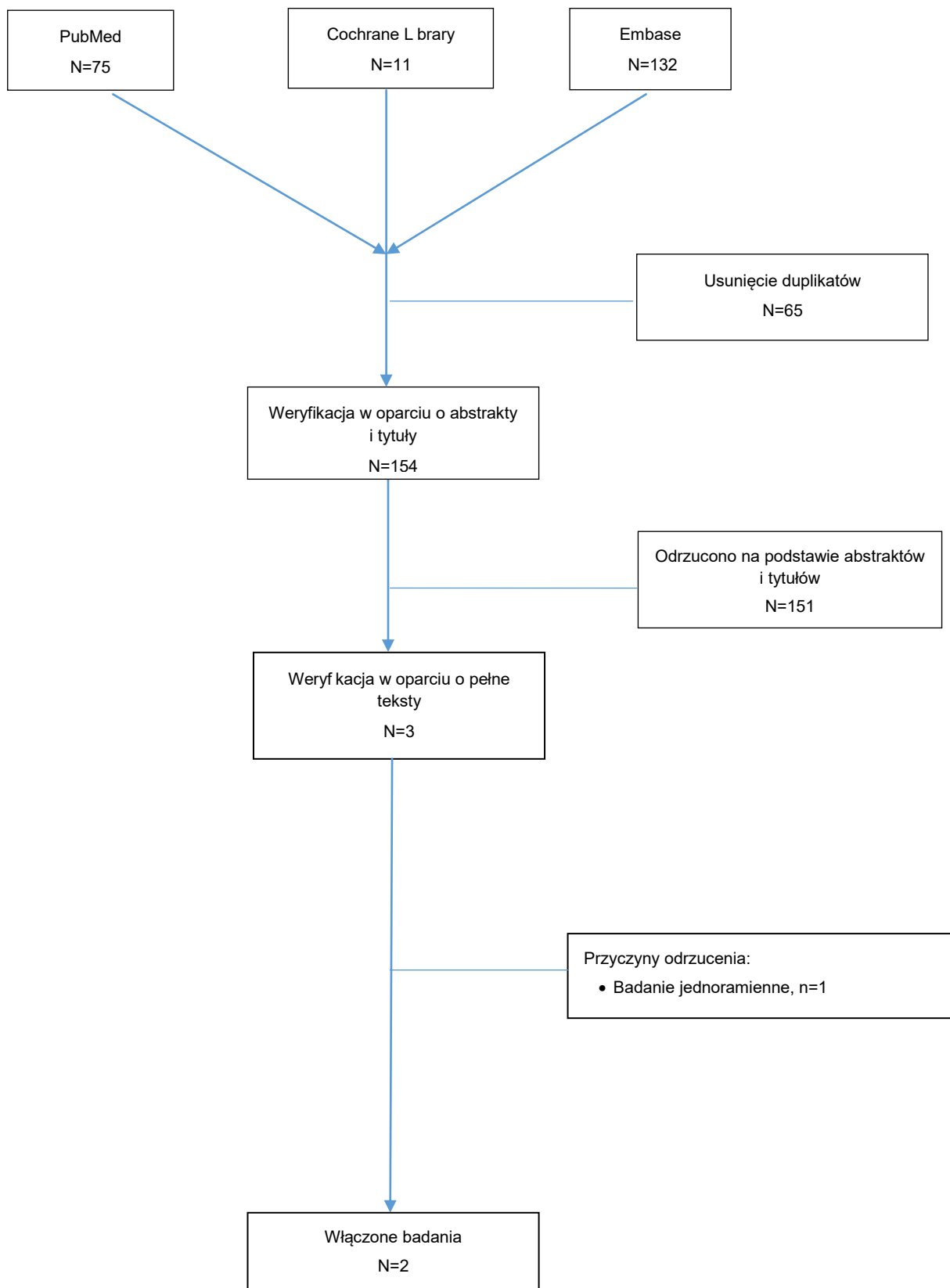
#	Searches	Results
1	liposom\$.ti,ab,kw.	47638
2	doxorubici\$.ti,ab,kw.	38800
3	exp doxorubicin/	127797
4	2 or 3	130983
5	1 and 4	5255
6	exp lymphoma/	186174
7	Lymphoma\$.ti,ab,kw.	162925
8	exp mycosis fungoides/	5158
9	Mycosis fungoides.ti,ab,kw.	4570
10	'Sezary disease'.ti,ab,kw.	6
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	218322
12	5 and 11	488
13	limit 12 to (human and (english or polish))	401
14	(trial or study).ti,ab,kw.	6516123
15	13 and 14	132

Cochrane Library

Data wyszukiwania: 06.11.2015

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees	3418
#2	Doxorubi*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5128
#3	doxorubicin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5109
#4	Lymphoma*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5652
#5	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	2212
#6	Mycosis fungoides:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	65
#7	MeSH descriptor: [Mycosis Fungoides] explode all trees	34
#8	Sézary disease:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#9	Liposom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1004
#10	#1 or #2	5741
#11	#9 and #10	317
#12	#4 or #5 or #6 or #7 or #8	6018
#13	#11 and #12	11

8.2. Diagram metodologii włączania badań PRISMA



8.3. Wykaz publikacji wykluczonych z analizy na podstawie pełnego tekstu

Publikacja	Powód wykluczenia
Wasle 2015	Badanie jednoramienne

9. Piśmiennictwo

- AHS 2014** *Lymphoma*, Alberta Health Services, Clinical Practical Guideline LYHE-002, ver. 8, 2014
- AOTM-DS-431-15-2013** Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w l. 2012-2013
- AOTM-RK-434-9/2013** Myocet (doksorubicin) we wskazaniach: leczenie chłoniaków (kody ICD-10: C81-C85) w przypadku współistnienia istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych
- AOTMiT-OT-4351-39/2015** Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)
- ChPL Myocet** Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet
- Jurczak 2013** Jurczak, W., Szmit, S., Sobocinski, M., Machaczka, M., Drozd-Sokolowska, J., Joks, M., Dietzienia, J., Wrobel, T., Kumiega, B., Zaucha, J.M., Knopinska-Posluszny, W., Spychalowicz, W., Prochwicz, A., Drohomirecka, A., Skotnicki, A.B., 2013. Premature cardiovascular mortality in lymphoma patients treated with (R)-CHOP regimen - a national multicenter study. *Int J Cardiol* 168, 5212–5217.
- KRN** <http://85.128.14.124/Krn/> (dostęp 06.11.2015 r.)
- Mian 2014** Mian, M., Wasle, I., Gamerith, G., Mondello, P., Melchardt, T., Jäger, T., Linkesch, W., Fiegl, M., 2014. R-CHOP versus R-COMP: Are They Really Equally Effective? *Clin. Oncol.* 26, 648–652. doi:10.1016/j.clon.2014.05.012
- NCCN 2015a** *Non-Hodgkin's Lymphomas*, National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver. 2.2015
- NCCN 2015b** *Hodgkin Lymphoma*, National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, ver. 2.2015
- Paszkiewicz-Kozik 2015** Paszkiewicz Kozik E, Walewski J, Chłoniak Hodgkina — bliżej leczenia bez niepowodzeń, *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 4: 202–214
- PTOK 2013** Sokołowska-Wojdyło S., Pierwotne chłoniaki skóry, w: *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, M. Krzakowski et al. (red.), ViaMedica 2013
- Szczekli 2012** Szczekli k, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012.
- Szmit 2013** Szmit S. et al., Stanowisko w sprawie stosowania niepegylowanej liposomalnej doksorubicyny u chorych na chłoniaki ze współistniejącymi chorobami sercowo-naczyniowymi, *OncoReview*, nr 3, ss. 213-215, 2013
- Wasle 2015** Wasle, I., Gamerith, G., Kocher, F., Mondello, P., Jaeger, T., Walder, A., Auberger, J., Melchardt, T., Linkesch, W., Fiegl, M., Mian, M., 2015. Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. *Ann Hematol* 94, 593–601.