

Analiza problemu decyzyjnego
dla produktu leczniczego
Bortezomib Zentiva® (bortezomib)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z chłoniakiem z komórek płaszczka

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, styczeń 2018



SPIS TREŚCI

Spis Treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	7
2. Populacja	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicja chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)	8
2.3. Klasyfikacja MCL zgodnie z ICD-10	9
2.4. Etiologia i patogenezę	9
2.5. Rozpoznanie i obraz kliniczny.....	9
2.6. Przebieg kliniczny i rokowanie	11
2.7. Jakość życia.....	11
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	12
2.9. Aktualne postępowanie medyczne	13
3. Interwencja oceniana	17
3.1. Informacje o interwencji ocenianej.....	17
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	26
3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji.....	28
4. Interwencje opcjonalne.....	30
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	30
4.2. Informacje o interwencji opcjonalnej.....	31
4.3. Wybór komparatora – podsumowanie	33
4.4. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. <i>unmet need</i>)	33
5. Wyniki zdrowotne	34
6. Typ badania	36
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	37
8. Kierunki i zakres dla analiz wchodzących w skład raportu HTA (analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia).....	38
9. Załączniki	39
9.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów	39
9.2. Charakterystyka leków skojarzonych z bortezomibem w schemacie BR-CAP.....	40
9.2.1. Rytuksymab	40
9.2.2. Cyklofosfamid	43

9.2.3.	Doksorubicyna	45
9.2.4.	Prednizon	46
9.3.	Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce	50
9.4.	Klasyfikacja Lugano dotycząca stopnia zaawansowania chłoniaków	52
10.	Piśmiennictwo	53
11.	Spis tabel	56

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

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

Data zakończenia analizy: styczeń 2018.

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

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

ACCF	Fundacja Amerykańskiego Kolegium Kardiologicznego (ang. <i>American College of Cardiology Foundation</i>)
AIF	Włoska Agencja Farmaceutyczna (<i>Agenzia Italiana del Farmacia</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	Walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BCSH	Brytyjski Komitet ds. Standardów w Hematologii (ang. <i>British Committee for Standards in Haematology</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BR-CAP (VR-CAP)	Schemat chemioterapii zawierający bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CEDAC	Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>)
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	Wskaźnik pełnej odpowiedzi (ang. <i>complete response</i>)
CVZ	Kolegium Ubezpieczenia Zdrowotnego (<i>College voor Zorgverzekeringen</i>)
DFS	Przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)
ED	Wczesny zgon (ang. <i>early death</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HAS	Wyższy Urząd ds. Zdrowia we Francji (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICSI	Instytut Poprawy Systemów Klinicznych (ang. <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia w Niemczech (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MIPI	Wskaźnik rokowniczy dla chorych na MCL (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>)
MPD	Baza Produktów Medycznych (ang. <i>Medical Product Database</i>)
MSPS	Ministerstwo Zdrowia i Polityki Społecznej (ang. <i>Ministerio de Sanidad y Política Social</i>)
MZL	Chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NHL	Chłoniak nieziarnicy (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
ODD	Otwarta Baza Leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
ORR	Całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
R-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizolon
R-CVP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizolon
R-Hyper-CVAD	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę, deksametazon, metotreksat i cytarabinę
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotów (ang. <i>relapse-free survival</i>)
SMZL	Chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>splenic B-cell marginal zone lymphoma</i>)
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SEER	Program Nadzoru, Epidemiologii i Wyników Końcowych (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>splenic marginal zone lymphoma</i>)
TFI	Długość okresu bez leczenia (ang. <i>treatment-free interval</i>)
TLV	Szwedzka agencja HTA (ang. <i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>)
TNT	Czas do następnej terapii (ang. <i>time to next treatment</i>)
TTP	Czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VR-CAP (BR-CAP)	Schemat chemioterapii zawierający bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib): dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach katalogu chemioterapii, grupa limitowa 1054.0, Bortezomib. Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Populację docelową stanowią zatem dorośli pacjenci z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, niekwalifikujący się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2,3] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib), dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, lek ten wskazany jest do stosowania:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego;
- w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych;
- **w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.**

Wnioskowane wskazanie jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®, choć jest wobec tych wskazań zawężone [6].

2.2. Definicja chłoniaka z komórek płaszczka (MCL)

Chłoniaki (łac. *lymphoma*) to choroby nowotworowe wywodzące się z układu chłonnego (limforetikularnego). Najczęściej objawiają się powiększeniem węzłów chłonnych lub wątroby i śledziony. Wszystkie chłoniaki są nowotworami złośliwymi, choć wyróżnia się postacie o mniejszej i większej złośliwości [9].

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) należy do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL) charakteryzujących się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stopniom zróżnicowania prawidłowych limfocytów, przy czym MCL należy do chłoniaków z dojrzałych komórek B [10]. MCL jest rzadką postacią nowotworu układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałego obwodowego limfocyta B z patognomoniczną dla jej powstania translokacją (11,14)(q13;q32) powodującą nadekspresję cykliny D1 u większości chorych. Stanowi ok. 5–8% wszystkich chłoniaków nie-Hodgkina. Łączy w sobie dwie niepomyślnie cechy chłoniaków nie-Hodgkina – nieuleczalność oraz szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych. Choroba ma charakter uporczywie nawrotowy, a cechą charakterystyczną jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych liniach leczenia [11].

2.3. Klasyfikacja MCL zgodnie z ICD-10

W polskiej klasyfikacji ICD-10 brak jest kodu specyficznego dla MCL. Uznaje się, że chłoniaka z komórek płaszczka zalicza się do rozpoznania opisanych kodami C83.1 oraz C85.7 - zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie AWA dla produktu leczniczego Imbruvica®, opublikowanego na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: „Według klasyfikacji chłoniaków WHO z 2008 r. chłoniaki z komórek płaszczka należą do grupy nowotworów wywodzących się z limfocytów B, zbudowanych z jednorodnych, małych lub średnich komórek z nieregularnym jądrem, które nie tworzą ośrodków rozmnażania oraz naciekają strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania. W aktualnej, dziesiątej wersji ICD10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma; w wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarnicznych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej” [12].

2.4. Etiologia i patogeneza

Przypuszcza się, że największy udział w etiopatogenezie MCL mają predyspozycje genetyczne. W ponad 95% przypadków u chorych pacjentów występuje translokacja genu CCND1 [t(11;14)(q13;q32)] prowadząca do nadekspresji białka cykliny D1. Konsekwencją translokacji jest nieustanna produkcja cykliny D1, wpływająca na rozregulowanie cyklu komórkowego w fazie G1-S. Cyklina D1, poprzez wiązanie się z kinazami zależnymi od cyklin CDK4 i CDK6, powoduje fosforylację kompleksu retinoblastoma 1 (RB1) i tym samym hamuje jego supresorową rolę, promując przejście komórki do fazy S cyklu komórkowego. Zakłócenie kontroli nad późną fazą G1 i przejście z fazy G1 do S wynika także ze zmniejszenia aktywności p27. Translokacja t(11;14) występuje też w około 20% przypadków szpiczaka plazmocytozy i części przypadków śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*), nie jest więc swoista wyłącznie dla MCL. Chociaż zidentyfikowano niewielki (< 5%) odsetek przypadków chłoniaka z komórek płaszczka niewykazujących ekspresji cykliny D1 i bez translokacji (11;14) (cyklino-D1 negatywny MCL), to zarówno cechy morfologiczne, fenotypowe, jak i drugorzędowe zmiany genetyczne są identyczne jak w MCL wykazującym ekspresję cykliny D1. W przypadkach tych stwierdzano natomiast wysoką ekspresję cykliny D2 lub D3. Mimo kluczowej roli cykliny D1 w patogenezie chłoniaka z komórek płaszczka, do rozwoju choroby niezbędne jest wystąpienie dodatkowych zmian genetycznych (ATM, CDKN2A, TP53, MYC, SYK, BCL2) wpływających na rozregulowanie mechanizmów naprawczych DNA oraz warunkujących przeżycie komórki między innymi przez szlak ARF-MDM2-p53. Dodatkowe niepomysłne znaczenie rokownicze mają liczne wtórne zmiany genetyczne, w szczególności dotyczące 3q (> 30% chorych) i 9q (> 20% chorych) [13].

2.5. Rozpoznanie i obraz kliniczny

Choroba ma zwykle postać uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, często również wątroby, śledziony, szpiku kostnego i przewodu pokarmowego. Może mieć postać białaczkową z zajęciem śledziony i przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), pierwotnego śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL) lub chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*). U większości chorych w chwili rozpoznania stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor [Tabela 1] oraz

umiejscowienia pozawęzłowe (80% chorych), głównie zajęcie szpiku. Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody, w przypadku zastosowania cytometrii przepływowej wynosi ona około 90% szans. Stosunkowo często (25–60%) rozpoznawane jest zajęcie przewodu pokarmowego pod postacią licznych polipów jelita, widocznych w badaniach endoskopowych. Zajęcie śledziony dotyczy około 50% chorych, w znacznie mniejszym odsetku pierścienia Waldeyera (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi czy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub gałki ocznej i oczodołu [13].

Rozpoznanie choroby powinno być ustalone na podstawie badania histopatologicznego i immunohistochemicznego materiału uzyskanego metodą biopsji wycinającej (węzeł chłonny lub tkanka pozawęzłowa). W przypadku zmian trudno dostępnych, ustalenie rozpoznania umożliwi cytometria przepływowa materiału uzyskanego metodą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (często również cytometria krwi obwodowej lub szpiku) [13].

Zakres badań immunohistochemicznych wykonywanych w diagnostyce chłoniaków z komórek B obejmuje cyklinę D1. W przypadkach o nietypowym obrazie patomorfologicznym lub immunofenotypowym, z niejednoznacznym odczynem na cyklinę D1 lub o nietypowym obrazie klinicznym, należy wykonać badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization*) w interfazie, w celu weryfikacji obecności translokacji t(11;14). Immunofenotyp jest typowy dla dojrzałych komórek B (CD19+, CD20+, CD79a+), ale z koekspresją antygenów komórek T (CD5+) oraz BCL2 i cykliny D1. Inaczej niż w CLL, CD23 jest ujemny oraz nie ma typowych dla ośrodka rozmnażania: BCL-6 i CD10. Zdarzają się przypadki CD5– lub CD23+ (postacie śledzionowe). Rozstrzygające znaczenie w różnicowaniu ma wówczas badanie immunohistochemiczne ekspresji jądrowej cykliny D1 lub badanie FISH w kierunku t(11;14). Wyróżnia się dwa warianty morfologiczne MCL:

- wariant agresywny, w tym blastoidny (zbudowany z komórek o limfoblastycznej morfologii) i pleomorficzny (wielopostaciowy);
- wariant indolentny, w tym drobnokomórkowy (przypominający SLL, ang. *small lymphocytic lymphoma*) i typu strefy brzeżnej, podobny do MZL (ang. *marginal zone lymphoma*) [13].

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor [13]

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I), lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych albo narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tzn. gorączki (>38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny > 2 tygodnie i/lub nocnych potów, i/lub chudnięcia (utrata ≥ 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy), oznacza się odpowiednio literą A lub B

2.6. Przebieg kliniczny i rokowanie

W momencie rozpoznania chłoniaka z komórek płaszczka, choroba jest zwykle w III-IV stadium zaawansowania, dlatego przyjmuje się, że rokowanie zależy w dużej mierze od stanu sprawności pacjenta oraz ewentualnych chorób współistniejących. Przebieg kliniczny MCL jest bardzo zróżnicowany i wymaga indywidualnego podejścia. Mediana przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynosi zwykle 3-4 lata. Wariant blastoidny charakteryzuje się dynamiką i wczesnymi nawrotami, a MCL o przebiegu indolentnym (ok. 15% przypadków) cechuje się powolnym wzrostem, przez co nie wymaga leczenia w chwili rozpoznania, a jedynie obserwacji do wystąpienia progresji choroby [9].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się zaawansowany stan choroby (III-IV stopień wg Ann Arbor), występowanie zmiany masywnej i objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny MCL. Młodszy chorzy (< 65 roku życia), u których nie występuje podwyższona aktywność LDH ani b2-mikroglobuliny, należą do grupy lepiej rokującej. Najsilniejszym biologicznym czynnikiem rokowniczym jest wielkość frakcji proliferacyjnej w tkance chłoniaka (odsetek komórek Ki67+). Większość chorych, u których wskaźnik proliferacji przekracza 40%, umiera w ciągu około roku. Opierając się na dobrze scharakteryzowanej grupie 455 chorych leczonych w ramach 3 prospektywnych badań kontrolowanych German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) i European MCL Network (EMCLN), ustalono 4 niezależne czynniki rokownicze:

- wiek;
- stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);
- aktywność LDH w surowicy;
- liczba leukocytów (WBC, ang. white blood cell) we krwi obwodowej [13].

Na ich podstawie opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), pozwalający wyodrębnić 3 znaczące klinicznie grupy ryzyka (niskiego, średniego oraz wysokiego), przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 2. Uproszczony wskaźnik MIPI (ang. *simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) [13]

Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jm./l)	WBC (g/l)
0	<50	0-1	<0,67	<6,7
1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,99
2	60-69	2-4	1,0-1,49	10,0-14,99
3	≥70	-	≥1,5	≥15,0

Suma punktów: 0-3: niskie ryzyko; 4-5: średnie ryzyko; 6-11: wysokie ryzyko. ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; PS — stopień sprawności według ECOG; LDH/ULN — iloraz wartości aktywności dehydrogenazy mleczanowej i jej górnej granicy normy; WBC — liczba leukocytów.

Rokowanie w przypadku MCL jest poważne i chorobę uważa się za nieuleczalną ze względu na brak plateau krzywych przeżycia w większości publikowanych badań. Prawdopodobieństwo przeżycia w wysokim stopniu zależy od kategorii ryzyka według MIPI. Projektowane 3-letnie przeżycie wynosi w przypadku wysokiego ryzyka około 40%, pośredniego 70% i niskiego 90%. Czas przeżycia chorych jest również bardzo zróżnicowany ze względu na różnice obrazu klinicznego w konkretnym przypadku oraz od rodzaju leczenia [13].

2.7. Jakość życia

Diagnoza choroby nowotworowej jest dramatycznym momentem w życiu pacjenta. Fizyczne i psychologiczne konsekwencje choroby i leczenia przeciwnowotworowego wpływają na dotychczasowy tryb funkcjonowania

osoby, mogą osłabiać lub uniemożliwiać pełnienie wielu dotychczasowych funkcji, powodować reorganizację aktywności, rezygnację z wielu życiowych marzeń i celów, a także przewartościowanie potrzeb, co samo w sobie znacząco obniża jakość życia. Tymczasem badania pokazują, że wyższe poczucie jakości życia ułatwia zmaganie się z chorobą, a także wzmacnia procesy równoważenia zagrożeń z zasobami, natomiast wyższy poziom zdrowia zwrrotnie oddziałuje na subiektywne poczucie jakości życia [14].

Poprawa jakości życia u pacjentów onkologicznych jest obecnie coraz szerzej dyskutowanym problemem, między innymi ze względu na wysoką toksyczność i uciążliwość dostępnych metod terapii [40]. Chemioterapia powoduje największe ograniczenia w funkcjonowaniu emocjonalnym, społecznym, sprawności fizycznej, a także w wykonywaniu pracy zawodowej i prac domowych. Leczenie chemioterapią powoduje również zaburzenia snu, uczucie ogólnego zmęczenia, nasilone odczuwanie bólu, dysfunkcje układu pokarmowego w postaci zaparć, biegunek i braku apetytu [14, 18].

Równocześnie, należy pamiętać, że w przypadku chłoniaków takich jak MCL (o agresywnym przebiegu i powodujących bezpośrednie zagrożenie dla życia), większość badań klinicznych oraz wysiłków włożonych w rozwój i doskonalenie terapii koncentruje się wokół zapewnienia remisji choroby i maksymalizacji czasu przeżycia pacjentów, co jest priorytetowym celem zarówno dla osób chorych i ich rodzin, jak również lekarzy klinicyistów opiekujących się chorymi. Optymalnym wydaje się zatem rozwiązanie mające na celu nie tylko wysoką skuteczność terapii, ale również rozwiązania zapewniające pacjentom jakość życia na jak najwyższym poziomie, zarówno w trakcie leczenia, jak i w okresie remisji [18].

2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Chłoniaki nieziarnicze (chłoniaki nie-Hodgkina, NHL), do których zalicza się chłoniak z komórek płaszczka, stanowią ósmą u mężczyzn i jedenastą u kobiet przyczynę zachorowań na nowotwory na świecie. Zgodnie z szacunkami NHL diagnozuje się u ponad 350 000 osób rocznie. Najwyższą zachorowalność odnotowuje się w USA, Australii i Europie Zachodniej (powyżej 10/100 000). W Europie Środkowej zapadalność utrzymuje się na poziomie ok. 4/100 000. Najniższą zapadalność w Europie obserwuje się na Bałkanach i w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, w tym w Polsce [56]. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w 2014 roku wynosiła 3328 przypadków [57]. Z kolei, według danych GLOBOCAN 2012 estymowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze w Polsce wynosi 2659 przypadków, a standaryzowany współczynnik zapadalności 4,3/100 000. Przewidywana 5-letnia chorobowość wynosi 6524 osoby tj. 20/100 000 [58].

W 2010 roku stwierdzono w Polsce 1500 przypadków zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych. Umieralność z powodu tego schorzenia jest w Polsce niższa niż średnia dla krajów Unii Europejskiej wynosząc u mężczyzn 2,8/100 000 wobec 3,6/100 000 i u kobiet 1,8/100 000 wobec 2,2/100 000 [56].

Chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą rzadką, szacuje się, że stanowi 5-10% nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze. Zapadalność na MCL jest różna w zależności od regionu geograficznego, zgodnie z wytycznymi PTOK wynosi 2-3/10⁵ [54], europejskie wytyczne ESMO podają 1-2/10⁵ [48], z kolei dane National Cancer Institute w USA wskazują na roczną zapadalność 0,8/10⁵ [60]. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 68 lat [54], tak więc ponad połowa pacjentów jest w wieku (≥ 65 lat) w którym nie kwalifikują się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych. Zgodnie z danymi SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) w USA w latach 2000-2013 w momencie rozpoznania MCL 62% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat [59]. Występuje znaczna przewaga zachorowań u mężczyzn (M:K = 3-4:1).

Zgodnie z danymi z Krajowego Rejestru Nowotworów MCL stanowi 5-6% przypadków chłoniaków nie-Hodgkina. Należy zwrócić uwagę na mogącą wystąpić potencjalnie niekompletność danych z KRN. Wiele przypadków MCL jest błędnie rozpoznawane jako przewlekła białaczka limfocytowa czy inne chłoniaki (np. chłoniak grudkowy)

[63]. Błędna klasyfikacja MCL do chłoniaków innego typu może być spowodowana również brakiem odpowiedniego kodu ICD-10 dla chłoniaka z komórek płaszczka, co zostało szerzej omówione w rozdziale 2.3.

2.9. Aktualne postępowanie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej (polskich i zagranicznych) w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe.

Odnalezione wytyczne wskazują na brak jednej, uniwersalnej metody leczenia chłoniaka z komórek płaszczka. Na wybór metody leczenia mają wpływ stopień zaawansowania choroby, wiek oraz kondycja fizyczna pacjenta wraz z współistniejącymi chorobami. Zaleca się włączanie pacjentów do badań klinicznych. W rzadko spotykanych przypadkach choroby ograniczonej (stopień I) zaleca się radioterapię lub konwencjonalną chemioterapię w konsolidacji z radioterapią [48,54].

Pacjentów w znacznym stadium zaawansowania zwykle dzieli się na dwie grupy: młodych pacjentów (<65 lat) kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii skonsolidowanej z przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych oraz zwykle starszych pacjentów (>65 lat) nie kwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach i przeszczepu.

U młodszych pacjentów (<65 lat) w dobrym stanie sprawności pierwszą linią leczenia jest indukcja remisji z zastosowaniem intensywnej immunochemioterapii z rytuksymabem i dużymi dawkami cytarabiny w konsolidacji z autologicznym przeszczepem hematopoetycznych komórek macierzystych [48, 54].

Wytyczne odnoszące się do pierwszej linii leczenia pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych (zwykle w podeszłym wieku) a więc stanowiących populację docelową w ramach niniejszego raportu HTA, zostały opisane w Tabeli 3.

Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej/2013 [54]	<p>U chorych > 65 roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0-1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP- rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem.</p> <p>Alternatywnym schematem immunochemioterapii indukującej u chorych powyżej 60 roku życia, zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS>1), może być schemat B-R (rytuksymab z bendamustyną).</p> <p>U pacjentów poważnie obciążonych chorobami współistniejącymi opcją terapeutyczną może stanowić R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), rytuksymab z chlorambucylem lub w monoterapii.</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO)/2017 [48]	<p>Pacjenci w podeszłym wieku, III-IV stopień zaawansowania (wg. klasyfikacji z Lugano [Tabela 17]:</p> <p>Zaleca się stosowanie rytuksymabu w kombinacji z chemioterapią taką jak CHOP lub bendamustyną [I, B¹]. Ponadto jako alternatywne schematy wymienia się</p>

	<p>BR-CAP oraz R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina). Zaleca się leczenie podtrzymujące rytuksymabem.</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania schematów R-CVP (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon), R-FC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosamid) oraz R-FM (rytuksymab, fludarabina, mitaksantron) [I, D¹].</p> <p>U pacjentów w gorszym stanie sprawności, mniej intensywne chemioterapia, chlorambucyl lub winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, chlorambucyl (VADC) lub prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosamid (PEP-C), może być brana pod uwagę [II, B¹].</p> <p>Monoterapia przeciwciałami (rytuksymab, radioimmunoterapia) nie jest zalecana [III, B¹]</p>
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)/2015 [49], 2016 [50]</i></p>	<p>Zaleca się stosowanie chemioterapii w kombinacji z rytuksymabem jako pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, objawowym MCL. Intensywność chemioterapii należy dobrać mając na uwadze stan zdrowia pacjenta.</p> <p>Schemat R-CHOP stanowi obecny standard leczenia MCL u pacjentów którzy go tolerują.</p> <p>Bortezomib (schemat BR-CAP) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna we wcześniej nieleczonym MCL u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Należy rozważyć terapię podtrzymującą rytuksymabem co 2 miesiące u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MCL, których stan zdrowia nie pozwala na chemioterapię w wysokich dawkach i zaobserwowano odpowiedź na R-CHOP.</p>
<p><i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)/2017 [51]</i></p>	<p>Stopień I, II (wg. Lugano [Tabela 17]): immunochemioterapia +/- radioterapia lub radioterapia</p> <p>Stopień II masywny, III, IV, agresywny, pacjenci nie kwalifikujący się do immunochemioterapii w dużych dawkach/przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych:</p> <p>Zaleca się włączenie do badania klinicznego lub immunochemioterapię w schemacie: bendamustyna i rytuksymab, BR-CAP, R-CHOP, lenalidomid i rytuksymab, zmodyfikowany R-HyperCVAD (rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat i cytarabina) u pacjentów >65 lat oraz kladrybina i rytuksymab (niższy poziom konsensusu). Leczenie podtrzymujące rytuksymabem.</p>
<p><i>British Committee for Standards in Haematology (BCSH)/2012 [52]</i></p>	<p>Leczenie pierwszej linii u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) lub w gorszym stanie sprawności (<65 lat, którzy nie kwalifikują się do terapii wysokimi dawkami cytarabiny i przeszczepu) zaleca się stosowanie rytuksymabu w połączeniu z chemioterapią. Możliwe kombinacje to: R-CVP, R-CHOP, R-FC, R-bendamustyna, R-chlorambucyl.</p>
<p><i>Belgian Hematological Society/2015 [53]</i></p>	<p>Standard w leczeniu stanowi 8 cykli R-CHOP w połączeniu z terapią podtrzymującą rytuksymabem co 2 miesiące trwającą do progresji choroby.</p> <p>Alternatywę stanowią rytuksymab z bendamustyną oraz BR-CAP.</p>
<p><i>Eksperti niemieccy/2012 [55]</i></p>	<p>Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat):</p> <p>Konwencjonalna immunochemioterapia (R-CHOP, R-bendamustyna).</p> <p>Leczenie podtrzymujące rytuksymabem.</p>

1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów (tabela 12)

Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z MCL nie kwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych rekomendują stosowanie konwencjonalnej chemioterapii w połączeniu z rytuksymabem z późniejszym leczeniem podtrzymującym rytuksymabem.

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku podstawowym schematem terapii ww. grupy pacjentów, u których brak jest przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny jest schemat R-CHOP. Alternatywne schematy leczenia takie jak R-bendamustyna czy R-CVP zalecane są u szczególnych grup pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do terapii R-CHOP. Ponadto, zalecenia zawarte w polskim podręczniku chorób wewnętrznych „Interna Szczeklika 2016” wskazują na schemat BR-CAP jako alternatywę dla R-CHOP, podczas, gdy pozostałe zalecenia są tożsame do proponowanych przez PTOK. Schemat BR-CAP jako modyfikacja R-CHOP zawiera doksorubicynę, stąd wydają się, że stanowi on główną alternatywę dla R-CHOP w terapii pacjentów z brakiem przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny.

W warunkach polskich, zgodnie z opinią eksperta klinicznego, około 1/3 chorych otrzymuje leczenie o charakterze paliatywnym. Pozostali pacjenci otrzymują leczenie schematami RB (rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną) oraz R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), przy czym udziały obu protokołów są podobne [7].

Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z MCL nie kwalifikujących się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych najczęściej rekomendują immunochemioterapię w schematach R-CHOP oraz rytuksymab z bendamustyną. Zarówno brytyjskie wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* oraz belgijskie *Belgian Hematological Society* rekomendują R-CHOP jako standard w terapii chłoniaka z komórek płaszczka w ww. grupie pacjentów. Aktualne europejskie wytyczne ESMO z 2017 r. obok schematu R-CHOP rekomendują również schemat RB (rytuksymab z bendamustyną) [48].

Schemat BR-CAP jest zalecany we wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych opublikowanych w lub po 2015 roku. Nieobecność BR-CAP w wytycznych sprzed tego okresu spowodowana jest najprawdopodobniej brakiem informacji na temat skuteczności klinicznej tego schematu. Autorzy wytycznych rekomendujących stosowanie schematu BR-CAP w ww. wskazaniu powołują się na wyniki badania LYM-3002 opublikowane w 2015 roku [17].

Tabela 4 Schematy terapii stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Schemat terapii	Opis
R-CHOP	Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon.
RB	Rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną.
R-CVP	Rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
BR-CAP (VR-CAP)	Bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon
R-BAC	Rytuksymab, bendamustyna, cytarabina
R-Hyper-CVAD	Rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon, metotreksat i cytarabina

Podsumowując, zidentyfikowane polskie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w przypadku chorych z MCL:

- opcją priorytetową jest włączanie chorych do badań klinicznych;
- w przypadkach choroby zaawansowanej wybór metody leczenia zależy od możliwości tolerowania przez chorego intensywnej chemioterapii (wiek, stan sprawności, współwystępowanie innych schorzeń);

- u chorych <65 roku życia w dobrym stanie sprawności stosuje się protokoły intensywnej indukcji remisji: R-Hyper-CVAD, naprzemienne cykle R-CHOP/R-DHAP, rytuksymab z naprzemiennie stosowanymi dużymi dawkami cytarabiny, maxi-CHOP [48,54];
- **u chorych > 65 roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0-1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii: R-CHOP lub VR-CAP i leczenie podtrzymujące rytuksymabem;**
- alternatywnym schematem immunochemioterapii indukującej u chorych powyżej 60 roku życia, zwłaszcza obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności (PS>1), może być schemat B-R (rytuksymab z bendamustyną);
- U pacjentów poważnie obciążonych chorobami współistniejącymi opcję terapeutyczną może stanowić R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyną, prednizon), rytuksymab z chlorambucylem lub w monoterapii).

3. INTERWENCJA OCENIANA

3.1. Informacje o interwencji ocenianej

Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva® w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej technologii przedstawiono w tym rozdziale na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Bortezomib Zentiva® (bortezomib) [6]. Charakterystyki leków: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon przedstawiono w Załączniku 9.2. Charakterystyka leków skojarzonych z bortezomibem w schemacie BR-CAP.

Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Bortezomib Zentiva® (bortezomib) [6] została omówiona w tabeli poniżej.

Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]

Dane	
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	Bortezomib Zentiva, 1 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Bortezomib Zentiva, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Kod ATC, grupa terapeutyczna	Kod ATC: L 01 XX 32 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
Substancja czynna	Bortezomib Zentiva 1mg: Każda fiołka zawiera 1 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu. Bortezomib Zentiva 3,5 mg: Każda fiołka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego). Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu. Po rozpuszczeniu 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu.
Mechanizm działania	Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym degradującym białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania sygnału wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci. Bortezomib jest wysoce selektywnym związkiem dla proteasomu. W stężeniach 10 μmoli bortezomib nie hamuje żadnego z wielu różnych receptorów i badanych proteaz. Jest jednocześnie ponad 1 500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano <i>in vitro</i> . Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne. Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B [ang. <i>nuclear factor kappa B</i> (NF-kB)]. Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest niezbędnym

Dane	
	<p>warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływania między komórkami i przerzuty nowotworu.</p> <p>Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto, komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu niż komórki zdrowe. Bortezomib <i>in vivo</i> powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów.</p>
Wskazanie do stosowania (na podstawie ChPL)	<p>Bortezomib Zentiva jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
Wnioskowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
Pozostałe zarejestrowane wskazania	<p>Bortezomib Zentiva jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p> <p>Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva w skojarzeniu z deksametazonem, lub deksametazonem i talidomidem wskazany jest w indukcji leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Dawkowanie u wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.</u></p> <p><u>Terapia skojarzona z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP)</u></p> <p>Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 1 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (o mocy 3,5 mg podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym) w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w dniach 12-21. Opisany trzytygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli bortezomibu, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią w cyklu 6. można</p>

Dane

podać dodatkowo 2 cykle bortezomibu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się dożylnie w dniu 1. każdego trzytygodniowego cyklu leczenia bortezomibem: rytuksymab w dawce 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² i doksorubicyna w dawce 50 mg/m². Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezomibem.

Dostosowanie dawki podczas leczenia pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka.

Przed rozpoczęciem nowego cyklu terapeutycznego:

- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, a bezwzględna liczba neutrofilii powinna wynosić $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$
- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000/\mu\text{l}$, u pacjentów z naciekiem szpiku kostnego lub sekwestracją śledziony
- Stężenie hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$
- Toksyczność niehematologiczna nie powinna przekraczać stopnia 1. lub powinna osiągnąć stopień wyjściowy

Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Zentiva należy przerwać na początku jakiegokolwiek toksycznego działania niehematologicznego stopnia ≥ 3 . (z wyłączeniem neuropatii) lub toksycznego działania na układ krwiotwórczy stopnia ≥ 3 . Dostosowanie dawki omówiono w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowywania dawki produktu u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki i powinni oni otrzymywać zalecaną dawkę. Pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby produkt Bortezomib Zentiva należy zacząć podawać w zmniejszonej dawce 0,7 mg/m² we wstrzyknięciach podczas pierwszego cyklu terapii. Następnie w zależności od tolerancji pacjenta należy rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m², lub dalsze zmniejszenie dawki do 0,5 mg/m²

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCL) $> 20\ \text{ml/min/1,73 m}^2\ \text{pc.}$] farmakokinetyka bortezomibu jest niezmieniona; dlatego nie ma potrzeby dostosowywania dawki u tych pacjentów. Nie wiadomo, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów niedializowanych (CrCL $< 20\ \text{ml/min/1,73 m}^2\ \text{pc.}$), z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu, bortezomib powinien być podawany po zabiegu dializy.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania bortezomibu u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia

Sposób podawania

Bortezomib Zentiva proszek o mocy 1 mg jest dostępny do sporządzania wyłącznie roztworu do wstrzykiwań dożylnych. Bortezomib Zentiva proszek o mocy 3,5 mg jest dostępny do sporządzania roztworu do wstrzykiwań dożylnych lub podskórnych.

Bortezomibu Zentiva nie należy podawać inną drogą. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Wstrzyknięcie dożylnie

Dane	
Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Rozcieńczony roztwór produktu Bortezomib Zentiva należy podawać w postaci dożylnego wstrzyknięcia w formie bolusa, trwającego od 3 do 5 sekund, do żył obwodowych lub przezcentralny dostęp żylny, po którym wkłucie powinno zostać przepłukane roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Między kolejnymi dawkami produktu Bortezomib Zentiva powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.</p> <p><u>Wstrzyknięcie podskórne</u></p> <p>Rozcieńczony roztwór produktu Bortezomib Zentiva o mocy 3,5 mg należy podawać w postaci podskórnego wstrzyknięcia w udo (prawe lub lewe) lub brzuch (po prawej lub lewej stronie). Roztwór należy wstrzykiwać podskórnie, pod kątem 45-90°. Należy zmieniać strony podczas kolejnych wstrzyknięć. W razie wystąpienia miejscowej reakcji po wstrzyknięciu podskórnym produktu leczniczego Bortezomib Zentiva, zaleca się podawać podskórnie roztwór Bortezomib Zentiva o mniejszym stężeniu (Bortezomib Zentiva o mocy 3,5 mg należy rozcieńczyć do 1 mg/ml zamiast 2,5 mg/ml) lub zmianę na podawanie dożylne.</p> <p>Gdy produkt Bortezomib Zentiva podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.</p>
	<p><u>Podanie dooponowe</u></p> <p>Stwierdzano zgony po przypadkowym podaniu produktu bortezomibu dooponowo. Bortezomib Zentiva podaje się wyłącznie dożylnie a Bortezomib Zentiva proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań o mocy 3,5 mg podaje się dożylnie lub podskórnie. Nie wolno podawać produktu Bortezomib Zentiva dooponowo.</p> <p><u>Działanie toksyczne na przewód pokarmowy</u></p> <p>Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w tym: nudności, biegunka, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt częste przypadki niedrożności jelit; z tego względu pacjenci z zaparciami powinni być uważnie monitorowani.</p> <p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p> <p>Bardzo często leczeniu produktem Bortezomib Zentiva towarzyszy toksyczność hematologiczna (małopłytkowość neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BR-CAP), jedną z najczęstszych toksyczności hematologicznych była przemijająca trombocytopenia. Liczba płytek była najmniejsza w dniu 11. każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości.</p> <p>Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego, należy badać liczbę płytek krwi przed każdym podaniem bortezomibu. Należy wstrzymać leczenie Bortezomibem Zentiva w przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej 25 000/μl, jak również w razie skojarzenia z melfalanem i prednizonem, jeśli liczba płytek krwi wynosi \leq 30 000/μl. Należy starannie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.</p> <p>Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z różnicowaniem, w tym liczbę płytek krwi. W celu leczenia trombocytopenii, jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi. U pacjentów z MCL, stwierdzano przemijającą neutropenię odwracalną między cyklami, bez dowodów na skumulowaną neutropenię. Liczba neutrofilów była najmniejsza w dniu 11 każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Ponieważ pacjenci z neutropenią mają zwiększone ryzyko zakażeń, należy obserwować ich w celu wykrycia objawów zakażeń i niezwłocznie leczyć. Zgodnie z lokalnymi standardami w celu leczenia toksyczności hematologicznych można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów w przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu cyklu.</p>

Dane

Uczynnienie wirusa półpaśca

U pacjentów przyjmujących bortezomib zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim całkowita częstość reaktywacji wirusa półpaśca była częstsza w grupie pacjentów leczonych skojarzeniem bortezomib+melfalan+prednizon w porównaniu ze skojarzoną terapią melfalan+prednizon (odpowiednio 14% w porównaniu z 4%).

U pacjentów z MCL (badanie LYM-3002), częstość zakażenia wirusem półpaśca wyniosła 6,7% w ramieniu BR-CAP i 1,2% w ramieniu R-CHOP.

Zakażenie i reaktywacja wirusa WZW typu B (-ang. hepatitis B virus, HBV)

Gdy rytuksymab ma być stosowany w skojarzeniu z bortezomibem, należy zawsze przed rozpoczęciem leczenia wykonać badanie obecności HBV u pacjentów zagrożonych infekcją HBV. Nosiciele WZW B, pacjenci z WZW B i pacjenci z WZW B w wywiadzie należy dokładnie obserwować pod kątem objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenie HBV w trakcie jak i po terapii skojarzonej rytuksymabem z bortezomibem. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową.

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalitis, PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem Johna Cunninghama (JC), skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaniem PML otrzymywali wcześniej towarzyszącą terapię immunosupresyjną. Większość przypadków PML rozpoznano w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnozy różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie badać pacjentów, czy nie występują u nich nowe objawy neurologiczne lub pogorszenie obecnych, lub objawy wskazujące na PML. W razie podejrzenia PML należy skierować pacjentów do specjalisty w leczeniu PML oraz rozpocząć odpowiednią diagnostykę PML. Należy odstawić bortezomib w razie rozpoznania PML.

Neuropatia obwodowa

Bardzo często leczenie bortezomibem wiąże się z występowaniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano też przypadki występowania ciężkiej neuropatii ruchowej z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwowano w piątym cyklu leczenia.

Pacjentów należy uważnie obserwować w kierunku następujących objawów neuropatii: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipostezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

Pacjenci, u których stwierdza się wystąpienie nowych objawów lub pogorszenie przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej powinni zostać poddani badaniu neurologicznemu. Może być wymagana zmiana dawki lub schematu stosowania bortezomibu. Stosowano różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe.

Należy rozważyć wczesną i regularną obserwację objawów i ocenę neurologiczną neuropatii poplekowej u pacjentów otrzymujących bortezomib w skojarzeniu z produktami leczniczymi związanymi z wystąpieniem neuropatii (np. talidomid). Należy także rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Poza neuropatią obwodową, także neuropatia autonomicznego układu nerwowego może przyczyniać się do występowania niektórych działań niepożądanych, takich jak: zależne od pozycji ciała niedociśnienie i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit. Dane dotyczące neuropatii autonomicznego układu nerwowego i jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

Dane

Drgawki zgłaszano niezbyt często u pacjentów, u których w wywiadzie nie stwierdzono drgawek ani padaczki. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka rozwoju drgawek.

Niedociśnienie

Leczeniu bortezomibem towarzyszy często hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała. Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie leczenia ma nasilenie łagodne do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne, przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów wymagane było leczenie niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdlenia. Hipotonia ortostatyczna/niedociśnienie zależne od pozycji ciała nie były ściśle związane z wlewem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być ono częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak: neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. W leczeniu hipotonii ortostatycznej/niedociśnienia zależnego od pozycji ciała może być wymagane dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, ponowne nawodnienie, podanie mineralokortykosteroidów i/lub sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinstruować, by zasięgnęli porady lekarza, gdy zaobserwują u siebie następujące objawy: zawroty głowy, zamroczenie i okresowo występujące omdlenia.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Zgłaszano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów leczonych bortezomibem. Zespół PRES jest rzadkim, często odwracalnym, szybko rozwijającym się stanem neurologicznym, który może dawać następujące objawy: napady drgawkowe, nadciśnienie, bóle głowy, letarg, splątanie, ślepotę i inne zaburzenia widzenia oraz zaburzenia neurologiczne. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *Magnetic Resonance Imaging, MRI*). U osób, u których wystąpi PRES zaleca się odstawienie bortezomibu.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano ostry rozwój lub zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i/lub wystąpienie zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci, u których występuje choroba serca lub u których są obecne czynniki ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.

Badania elektrokardiograficzne (EKG)

W badaniach klinicznych stwierdzono pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Choroby płuc

Wśród pacjentów otrzymujących bortezomib w rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takich jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome, ARDS*). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjentów. Zaleca się wykonanie RTG klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia w celu określenia stanu wyjściowego do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np.: kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę

Dane	
	<p>diagnostyczną i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuowaniem terapii bortezomibem.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Powikłania dotyczące nerek są częste wśród pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie obserwować.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Bortezomib jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych. Całkowite narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki bortezomibu i uważnie obserwować czy nie występują objawy toksyczności.</p> <p><u>Reakcje wątroby</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących bortezomib i towarzyszące produkty lecznicze z powodu poważnych zaburzeń medycznych w rzadkich przypadkach obserwowano wystąpienie niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmują zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po odstawieniu bortezomibu.</p> <p><u>Zespół rozpadu guza</u></p> <p>Ponieważ bortezomib jest produktem cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne i komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Dużym ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.</p> <p><u>Skojarzone stosowanie produktów leczniczych</u></p> <p>Należy ściśle obserwować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnie działającymi inhibitorami CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami CYP3A4 lub CYP2C19. U pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne leki przeciw cukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność.</p> <p><u>Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi</u></p> <p>Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W razie pojawienia się poważnych reakcji bortezomib należy odstawić.</p>
<p>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</p>	<p>Badania <i>in vitro</i> wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów cytochromu P450 (CYP): 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4. Ponieważ udział CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypem o słabym metabolizmie CYP2D6.</p> <p>Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC bortezomibu o 35% [CI90% (1,032 do 1,772)] w oparciu o dane od 12 pacjentów. Dlatego pacjenci powinni być ściśle obserwowani, gdy otrzymują bortezomib w połączeniu z silnym inhibitorem CYP3A4 (np.: ketokonazol, rytonawir).</p> <p>Badanie interakcji lekowych oceniające wpływ ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie), wykazało na podstawie danych od 6 pacjentów średnie zmniejszenie AUC bortezomibu o 45%. Dlatego, że skuteczność może się zmniejszyć, nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np.: ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem i zielem dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>)).</p> <p>Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie zarówno hipo-, jak i hiperglikemii. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciw cukrzycowe otrzymujących</p>

Dane	
	<p>leczenie bortezomibem może być wymagana uważna obserwacja stężenia glukozy w osoczu krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u></p> <p>Pacjenci płci męskiej i żeńskiej będący w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Nie przeprowadzono pełnego badania teratogenego wpływu bortezomibu. Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu określenia wpływu bortezomibu na przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy. Bortezomibu Zentiva nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli bortezomib stosowany jest w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie przyjmowania tego produktu, powinna zostać poinformowana o potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy bortezomib przenika do mleka kobiecego. Z powodu potencjalnych poważnych działań niepożądanych, które mogą wystąpić u niemowląt karmionych piersią, w trakcie leczenia bortezomibem należy przerwać karmienie piersią.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Nie przeprowadzano badań bortezomibu dotyczących płodności.</p>
Działania niepożądane	<p>Działania niepożądane wymieniono poniżej, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (>1/10), często (>1/100 do < 1/10), niezbyt często (> 1/1 000 do < 1/100), rzadko (>1/10 000 do <1/1 000) i bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.</p> <p><u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u></p> <p>Bardzo często: zapalenie płuc</p> <p>Często: posocznica (w tym wstrząs septyczny), półpasiec (włącznie postać rozsiana i oczna), zakażenie wirusem opryszczki, zakażenia bakteryjne, zakażenie górnych/dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, opryszczka zwykła</p> <p>Niezbyt często: zakażenie WZW B, odoskrzelowe zapalenie płuc</p> <p><u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u></p> <p>Bardzo często: trombocytopenia, neutropenia z gorączką, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia</p> <p>Często: pancytopenia</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego</u></p> <p>Często: nadwrażliwość</p> <p>Niezbyt często: reakcja anafilaktyczna</p> <p><u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u></p> <p>Bardzo często: zmniejszenie apetytu</p> <p>Często: hipokaliemia, nieprawidłowa glikemia, hiponatremia, cukrzyca, retencja płynów</p> <p>Niezbyt często: zespół rozpadu guza</p>

Dane
<p><u>Zaburzenia psychiczne</u></p> <p>Często: zaburzenia snu</p> <p><u>Zaburzenia układu nerwowego</u></p> <p>Bardzo często: obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja, nerwoból</p> <p>Często: neuropatie, neuropatia ruchowa, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia, obwodowa neuropatia czucioworuchowa, zawroty głowy, zaburzenia smaku, neuropatia autonomiczna</p> <p>Niezbyt często: brak równowagi układu autonomicznego</p> <p><u>Zaburzenia oka</u></p> <p>Często: nieprawidłowe widzenie</p> <p><u>Zaburzenia ucha i błędnika</u></p> <p>Często: zaburzenie słuchu (w tym szumy)</p> <p>Niezbyt często: zawroty głowy, zaburzenia słuchu (do głuchoty włącznie)</p> <p><u>Zaburzenia serca</u></p> <p>Często: migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia, niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory), niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór</p> <p>Niezbyt często: zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)</p> <p><u>Zaburzenia naczyniowe</u></p> <p>Często: nadciśnienie, niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u></p> <p>Często: duszność, kaszel, czkawka</p> <p>Niezbyt często: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), zatorowość płucna, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (w tym ostry)</p> <p><u>Zaburzenia żołądka i jelit</u></p> <p>Bardzo często: nudności i wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zaparcia</p> <p>Często: krwawienie z żołądka i jelit (w tym z błony śluzowej), wzdęcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit, ból brzucha (w tym ból żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej</p> <p>Niezbyt często: zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>)</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u></p> <p>Często: hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)</p> <p>Niezbyt często: niewydolność wątroby</p> <p><u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u></p> <p>Bardzo często: zaburzenia włosów</p> <p>Często: świąd, zapalenie skóry, wysypka</p> <p><u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki</u></p> <p>Często: kurcze mięśni, ból mięśniowo-kostny, ból kończyn</p> <p><u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u></p> <p>Często: zakażenie dróg moczowych</p>

Dane	
	<p>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</p> <p>Bardzo często: gorączka, zmęczenie, astenia</p> <p>Często: obrzęki (w tym obwodowe), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, złe samopoczucie</p> <p>Badania diagnostyczne</p> <p>Często: hiperbilirubinemia, nieprawidłowy proteinogram, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną.</p> <p>Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.</p>
Podmiot odpowiedzialny	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Praga 10, Dolni Měcholupy 102 37, Republika Czeska
Numer(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<p>Bortezomib Zentiva, 1 mg. Pozwolenie nr 22836</p> <p>Bortezomib Zentiva, 3,5 mg. Pozwolenie nr 22837</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	30.11.2015 r.
Szczególne warunki dopuszczenia	Nie dotyczy
Status leku sierocego (TAK/NIE)	Nie
Status refundacyjny w Polsce	<p>Refundowany we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Makroglobulinemia Waldenstroma (ICD10: C88.0) • Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone (ICD10: C88.9) • Szpiczak mnogi i nowotwory złośliwe z komórek plazmatycznych (ICD10: C90) • Szpiczak mnogi ICD10: (C90.0) • Białaczka plazmatycznokomórkowa ICD10: (C90.1) • Pozaszpiczkowa postać szpiczaka ICD10: (C90.2) • Inne amyloidozy ICD10: (E85.8) • Amyloidoza, nieokreślona ICD10: (E85.9) [4].
Refundowane leki generyczne	<ul style="list-style-type: none"> • BortezomibAccord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg • BortezomibActavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg • BortezomibAdamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg • BortezomibAdamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg • BortezomibGlenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg • BortezomibGlenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg • Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg • Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – bortezomibu (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) we wskazaniu leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.09.2017 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [19], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [20], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [21], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [22], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [23], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [24], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [25], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [26], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [27] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [28].

Na chwilę obecną (stan na dzień 15.09.2017 roku) zidentyfikowano 3 dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania ocenianej interwencji na stronach brytyjskiej organizacji *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), szkockiej *Scottish Medicines Consortium* (SMC) i francuskiej *Haute Autorité de Santé* (HAS). Wszystkie z odnalezionych dokumentów rekomendowały stosowanie bortezomibu w wnioskowanym wskazaniu na terenie kraju, w którym wydano rekomendacje.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji na ten temat.

Tabela 6. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 15.09.2017 roku]

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC)	Australia	Nie zidentyfikowano
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH)	Kanada	Nie zidentyfikowano
<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (NICE)	Wielka Brytania	16 grudnia 2015: NICE rekomenduje bortezomib, stosowany zgodnie z dopuszczeniem do obrotu (tj. w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem), jako opcję w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych [49]
<i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC)	Szkocja	7 sierpnia 2015: Bortezomib uzyskał akceptację w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych [61]
<i>All Wales Medicines Strategy Group</i> (AWMSG)	Walia	Wyłączenie z analizy ze względu na wydanie oceny przez NICE

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	6 stycznia 2016: Rada Przejrzystości HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego Velcade na listę leków refundowanych w leczeniu szpitalnym, we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych [62].
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Niemcy	
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	

3.3. Decyzje refundacyjne dotyczące ocenianej interwencji

Przegląd decyzji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – bortezomibu (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) we wskazaniu leczenie w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej i jej postać farmakologiczną, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.09.2017 roku.

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL) (Polska) [29], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [22], HAS (*Haute Autorité de Santé*) (Francja) [25], PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) [30], PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Australia) [31], TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) (Szwecja) [32], DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania) [33], CVZ (*College voor Zorgverzekeringen*) (Holandia) [34], AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) (Włochy) [35], MSSSI (*Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*) (Hiszpania) [36], MPD (*Medical Product Database*) (Kela; Finlandia) [37], ODD (*Open Drug Database*) (niemiecka część Szwajcarii) [38] oraz HC (*Health Canada*) (Kanada) [39].

Bortezomib we wnioskowanym wskazaniu refundowany jest na terenie Francji, Szwecji, Holandii i niemieckojęzycznej części Szwajcarii.

W pozostałych, objętych wyszukiwaniem krajach nie odnaleziono decyzji refundacyjnych dla bortezomibu we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 15.09.2017 roku

Organizacja	Kraj	Kierunek decyzji, poziom refundacji	Komentarz
Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (BIL)	Polska	Nie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.	
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	Nie odnaleziono decyzji	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Refundowany	Nie odnaleziono informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja bortezomibu pod nazwą handlową Velcade®
Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)	Nowa Zelandia	Nie odnaleziono decyzji	
Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)	Australia	Nie odnaleziono decyzji	
Dental and Pharmaceutical Benefits Board (TLV)	Szwecja	Refundowany	Brak informacji na temat poziomu odpłatności. Refundacja bortezomibu pod nazwą handlową Velcade®
Danish Medicines Agency (DMA)	Dania	Nie odnaleziono decyzji	
College voor Zorgverzekeringen (CVZ)	Holandia	Refundowany	Pełna refundacja. Refundacja bortezomibu pod nazwą handlową Velcade®
Agenzia Italiana del Farmacia (AIF)	Włochy	Nie odnaleziono decyzji	
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSI)	Hiszpania	Nie odnaleziono decyzji	
Medical Product Database (MPD)	Finlandia	Nie odnaleziono decyzji	
Open Drug Database (ODD)	Niemiecka część Szwajcarii	Refundowany Poziom odpłatności: 10%	Refundacja bortezomibu pod nazwą handlową Velcade®
Health Canada (HC)	Kanada	Nie odnaleziono decyzji	

4. INTERWENCJE OPCJONALNE

4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [3,4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [2]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [3, 4].

Tabela 8 Opcje terapeutyczne aktualnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu

Schemat terapii	Opis
R-CHOP	Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon. Wszystkie produkty lecznicze wchodzące w skład schematu są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.
RB	Rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną. Bendamustyna jest refundowana w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny –leczenie I linii.
Terapia paliatywna	R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub rytuksymab w skojarzeniu z innym schematem chemioterapii lub w monoterapii.

Wytyczne polskiej praktyki klinicznej (zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku), omówione w rozdziale 2.9, wskazują że pierwszą linią leczenia pacjentów z MCL nie kwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych najczęściej stanowi schemat chemioterapii skojarzonej o nazwie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). Ponadto, w wytycznych pojawiają się również opcje innych schematów, takich jak: R-bendamustyna lub R-CVP. Jednakże, alternatywne schematy leczenia takie jak R-bendamustyna czy R-CVP zalecane są u szczególnych grup pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do terapii R-CHOP (ze względu na przeciwwskazania do stosowania doksorubicyny). Ponieważ schemat interwencji wnioskowanej (BR-CAP) również zawiera jako komponent składowy doksorubicynę, wydaje się zasadne, iż najbardziej odpowiedni wybór komparatora powinien dotyczyć leku, który jest stosowany w tej samej populacji pacjentów – a więc pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny. Takim lekiem jest schemat R-CHOP. Ponadto, odnalezione dane wskazują, że schemat B-R (rytuksymab z bendamustyną) może być alternatywnym schematem immunochemioterapii indukującej u chorych obciążonych schorzeniami serca lub w gorszym stanie sprawności, co również stanowi pewną modyfikację populacji docelowej, odmienną od populacji wnioskowanej. Poszczególne składowe substancje schematu R-CHOP są w Polsce refundowane we wskazaniach związanych z chorobami nowotworowymi (Załącznik 9.3).

Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, wymagane jest porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną stosowaną w analizowanym wskazaniu. Według opinii eksperta klinicznego, stosowaną obecnie praktyką kliniczną w leczeniu pacjentów z MCL, obok schematu R-CHOP i terapii paliatywnej, jest schemat R-bendamustyna. Schemat ten stosowany jest u 1/3 pacjentów z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych [7] Z uwagi jednak na fakt, iż schemat z bendamustyną jest zalecany u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (które są składowymi zarówno schematu BR-CAP, jak i R-CHOP w postaci doksorubicyny) i również jego refundacja jest dostępna tylko w przypadku, gdy pacjent nie odpowiada na leczenie zawierające antracykliny lub nie może stosować antracyklin [4], schemat ten nie stanowi opcji terapeutycznej dla schematu BR-CAP w rozpatrywanej populacji docelowej. Mając powyższe na względzie, nie ma podstaw do rozpatrywania R-B jako komparatora dla bortezomibu stosowanego w schemacie BR-CAP w ramach niniejszego raportu HTA.

W związku z tym, mając na uwadze standardy i wytyczne (przede wszystkim polskie, ale także zagraniczne) postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, zarejestrowane wskazanie do stosowania leku, specyfikę problemu zdrowotnego, stan finansowania ze środków publicznych w Polsce, jako komparator (interwencję opcjonalną) dla bortezomibu (produkt leczniczy Bortezomib Zentiva®) stosowanego w schemacie BR-CAP w niniejszym raporcie wybrano schemat R-CHOP.

Należy zaznaczyć, że poszczególne komponenty schematu R-CHOP takie jak: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon są wspólne dla schematu BR-CAP oraz R-CHOP (zastosownie bortezomibu w miejsce winkrystyny).

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną stosowaną w analizowanym wskazaniu) [2,3], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi) [1].

4.2. Informacje o interwencji opcjonalnej

Komparatorem dla bortezomibu stosowanego w skojarzeniu BR-CAP będzie terapia złożona R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). Ponieważ poszczególne komponenty schematu R-CHOP takie jak: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon są wspólne dla schematu BR-CAP, ich charakterystykę przedstawiono w Załączniku 9.2. W niniejszym rozdziale przedstawiono natomiast charakterystykę winkrystyny - ostatniego leku zawartego w schemacie R-CHOP, który nie jest wspólny dla terapii R-CHOP i terapii BR-CAP.

Poniżej przedstawiono charakterystykę winkrystyny na przykładzie Charakterystyki Produktu Leczniczego Vincristine Teva® [45].

Tabela 9. Podstawowe informacje w zakresie interwencji wchodzącej w skład terapii skojarzonej R-CHOP, stanowiącej komparator w niniejszej analizie komparatora: winkrystyna [45]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Winkrystyna/Vincristine Teva/1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
Grupa ATC	L01CA02 – lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego
Mechanizm działania	<p>Siarczan winkrystyny jest solą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (<i>Vinca rosea</i> Linn).</p> <p>Alkaloidy barwinka to klasyczne „trucizny wrzeciona”, które wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule - tubuliną, powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul. Wpływ alkaloidów barwinka na ten proces ma charakter wielokierunkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poprzez wiązanie tubuliny w specyficznym miejscu, tworząc kompleks tubulinowo-alkaloidowy; • poprzez wiązanie tubuliny w mikrotubulach w miejscu o wysokim powinowactwie i hamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejących mikrotubul; • poprzez wiązanie z miejscem o niskim powinowactwie na ścianie mikrotubul, co powoduje oddzielenie protofilamentu.
Wskazanie	<p>Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca²⁺ ATPaza.</p> <p>Produkt leczniczy Vincristine Teva jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ostrej białaczki limfocytowej 2. Chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezziarnicznych 3. Szpiczaka mnogiego 4. Nowotworów litych, w tym raka piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowego raka płuca 5. Mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prądkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych (takich jak rdzeniak zarodkowy czy nerwiak zarodkowy), guza Wilmsa i siatkówczaka 6. Idiopatycznej plamicy małopłytkowej (ang. idiopathic thrombocytopenic purpura – ITP). Pacjenci z ITP odporną na splenektomię i krótkoterminowe leczenie adrenokortykosteroidami mogą wykazywać odpowiedź na winkrystynę, jednakże ten produkt leczniczy nie jest zalecany jako terapia podstawowa w tej chorobie.
Dawkowanie i sposób podania	<p>Dawkowanie</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu. Przy stosowaniu w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla pacjentów dorosłych wynosi 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień.</p> <p>Dzieci mogą tolerować większe dawki: 1,5-2,0 mg/m² raz na tydzień. Dla dzieci o masie ciała do 10 kg, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 0,05 mg/kg raz na tydzień.</p>
Przeciwwskazania	<p>Sposób podawania</p> <p>Siarczan winkrystyny powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cytostatycznymi produktami leczniczymi. Dooponowe podanie winkrystyny powoduje śmiertelną neurotoksyczność. Siarczan winkrystyny może być podawany dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 minutę przez podłączoną linię infuzyjną.</p> <p>Siarczan winkrystyny jest przeciwwskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję Pomocniczą; - u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. demielinizacyjną odmianą choroby Charcota-Mariego-Tootha); - u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; - u pacjentów z zaparciami lub zagrażającą niedrożnością jelita, szczególnie u dzieci;

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Winkrystyna/Vincristine Teva/1 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
	- u pacjentów leczonych radioterapią obejmującą wątrobę.

4.3. Wybór komparatora – podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje zbiorcze dotyczące uzasadnienia wyboru interwencji alternatywnej.

Tabela 10. Podsumowanie wyboru komparatora

Wytypowany komparator	Wytyczne kliniczne polskie	Wytyczne kliniczne zagraniczne	Rejestracja URPL lub EMA	Aktualna praktyka	Refundacja w Polsce	Czy uwzględnić jako komparator?
Schemat R-CHOP	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak*	Tak: to porównanie będzie wymagane przez AOTMiT

*- poszczególne składowe schematu R-CHOP są refundowane w leczeniu pacjentów z chłoniakami. Ponieważ klasyfikacja chłoniaka MCL w polskiej klasyfikacji ICD-10 nie jest sprecyzowana (patrz rozdz. 2.3.), refundacja substancji ze schematu R-CHOP klasyfikowana jest najczęściej do wskazania opisanego kodem 85.7.

4.4. Niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych (ang. *unmet need*)

Chłoniak z komórek płaszczka należy do nowotworów rzadkich, w związku z czym, standardy leczenia i opieki nad pacjentem nie zostały w sposób wyczerpujący opisane w literaturze i potwierdzone w badaniach klinicznych. Wciąż trwają poszukiwania nowych cząsteczek, które zapewniłyby lepsze efekty terapeutyczne w tej populacji pacjentów.

Obecnie często leczenie chorych na MCL w pierwszym i kolejnych nawrotach ma w zasadzie znaczenie paliatywne. O ile pacjent nie jest kandydatem do auto- lub allotransplantacji komórek krwiotwórczych (co w wieku >65 lat jest regułą), mediana przeżycia ogranicza się do kilku lat. Zatem wybór leczenia powinien w głównej mierze uwzględniać także zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia jako celu terapeutycznego, a nie wyłącznie dążenie do maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej [15].

Pacjenci z chłoniakiem MCL potrzebują nowych opcji terapeutycznych zapewniających dodatkową szansę na wydłużenie czasu przeżycia. Obecnie najczęściej stosowany schemat R-CHOP pozwala osiągnąć efekty terapeutyczne u części pacjentów nie kwalifikujących się do hematopoetycznego przeszczepu komórek macierzystych, jednakże jego skuteczność nie jest satysfakcjonująca, szczególnie pod względem oceny długoterminowych punktów końcowych [16].

5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie, z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

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

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w metodologicznych wytycznych EMA dla badań efektywności leków onkologicznych, zgromadzonych w opublikowanym w 2013 roku dokumencie wyznaczającym europejskie standardy w tej dziedzinie [46].

Zgodnie z zaleceniami, ocenie podlegać powinny: skuteczność terapii, przeżywalność pacjentów, progresja choroby. Rekomendowanymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi są odsetek wyleczeń (*cure rate*), przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji (PFS, ang. *progression-free survival*) lub przeżycie wolne od choroby (DFS, ang. *disease-free survival*). W literaturze podobna miara funkcjonuje też często jako przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event free survival*), gdzie do „zdarzeń” zalicza się brak pożądanego remisji, nawrót choroby na poziomie molekularnym, hematologicznym czy klinicznym, wreszcie – śmierć pacjenta. Wskaźniki te uzupełniają się wzajemnie, EMA zaleca więc raportowanie ich razem, przykładowo, jeśli OS używane jest jako wskaźnik pierwszorzędowy, to EFS powinien być użyty jako wskaźnik drugorzędowy i *vice versa*.

Dodatkowymi wskaźnikami mogą być również systematycznie zbierane od pacjentów dane odnośnie związanej ze stanem zdrowia jakości życia (*HRQoL – health-related quality of life*). Często jest też przedstawianie danych odnośnie działań niepożądanych i toksyczności, EMA prezentuje w tym względzie zalecenia odnośnie akceptowalnych zmian w toksyczności w odniesieniu do hierarchii celów terapeutycznych (przykładowo, istotny wzrost toksyczności terapii jest akceptowalny tylko w przypadku znacznego poprawienia ogólnej przeżywalności). Ocena toksyczności opiera się o ustandaryzowane metody i terminologię, przykładowo wspólne kryteria terminologiczne (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) przedstawione przez amerykański Narodowy Instytut ds. Nowotworów [47].

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze i specyfikę choroby oraz dostępne dane kliniczne, zdecydowano o uwzględnieniu poniższych punktów końcowych:

- skuteczność kliniczną:
 - czas przeżycia wolny od progresji (PFS);
 - przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów (odpowiednio DFS, EFS, RFS)
 - czas do progresji (TTP);
 - czas do następnej terapii przeciwchłoniakowej (TNT);
 - długość okresu bez leczenia (TFI);
 - całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR);

- wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu);
- całkowite przeżycie (OS);
- całkowita remisja (CR);
- czas trwania odpowiedzi;
- jakość życia pacjentów (QoL).
- profil bezpieczeństwa:
 - zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED);
 - zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia);
 - hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane;
 - utrata pacjentów z badania.

6. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

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

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Bortezomib Zentiva®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

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

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

Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych
Interwencja	Produkt leczniczy Bortezomib Zentiva® (bortezomib) stosowany w schemacie BR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednizon)
Komparator	Schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon)
Wyniki zdrowotne	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czas przeżycia wolny od progresji (PFS); ▪ przeżycie wolne od choroby, zdarzeń i nawrotów (odpowiednio DFS, EFS, RFS) ▪ czas do progresji (TTP); ▪ czas do następnej terapii przeciwnchłoniakowej (TNT); ▪ długość okresu bez leczenia (TFI); ▪ całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR); ▪ wskaźnik pełnej odpowiedzi (CR/CRu); ▪ całkowite przeżycie (OS); ▪ całkowita remisja (CR); ▪ czas trwania odpowiedzi; ▪ jakość życia pacjentów (QoL).; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony ogółem oraz w podziale na przyczyny, wczesne zgony (ED); ▪ zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, poważne AEs (w stopniu 3-4 nasilenia); ▪ hematologiczne i niehematologiczne zdarzenia niepożądane; ▪ utrata pacjentów z badania.
Typ badań	<p>Badania z randomizacją</p> <p>Badania z grupą kontrolną bez randomizacji (w przypadku braku badań z randomizacją)</p>
Inne	<p>Publikacje w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych.</p> <p>Badania opublikowane i niepublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników)*</p>

* W analizie wykonalności raportu HTA uwzględniono również badania w toku (możliwość publikacji wyników wstępnych lub końcowych w 2017 r.)

8. KIERUNKI I ZAKRES DLA ANALIZ WCHODZĄCYCH W SKŁAD RAPORTU HTA (ANALIZA KLINICZNA, ANALIZA EKONOMICZNA, ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA)

Biorąc po uwagę informacje przedstawione w ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Bortezomib Zentiva, tj. wskazanie do stosowania leku, wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię eksperta klinicznego, dostępne dowody naukowe, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce, celem analizy ekonomicznej będzie ocena opłacalności leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych, z zastosowaniem bortezomibu w schemacie BR-CAP w porównaniu z chemioterapią R-CHOP.

W ramach analizy BIA przedstawione zostaną wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji bortezomibu (Bortezomib Zentiva) w docelowej populacji pacjentów. W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównane zostaną skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji bortezomibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (pacjenci z MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych nie mogą zostać objęci leczeniem z wykorzystaniem schematu BR-CAP), tzn. zostanie przyjęte, że w horyzoncie czasowym analizy zachowana zostanie obecna praktyka kliniczna;
- scenariusza „nowego”, w którym bortezomib zostanie objęty refundacją w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka i będzie stosowany w ramach schematu BR-CAP (w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną oraz prednizonem), przy czym rozpatrywano dwa warianty:
 - we wskazaniu MCL refundowane są wszystkie produkty lecznicze zawierające substancję czynną bortezomib,
 - we wskazaniu MCL refundowane są wyłącznie produkty lecznicze Bortezomib Zentiva.

Według oszacowań przedstawionych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, wielkość populacji docelowej wynosi 220 osób w pierwszym roku refundacji oraz 228 osób w drugim roku refundacji bortezomibu w MCL [7].

Wnioskowane warunki refundacji Bortezomib Zentiva® (bortezomib): w ramach świadczeń gwarantowanych dostępnych bezpłatnie dla pacjenta (katalog chemioterapii), w ramach grupy limitowej 1054.0, Bortezomib. Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach chemioterapii we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów

Tabela 12. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych 2015

Klasa rekomendacji	Definicja	Sugerowanie określenia dotyczące rekomendowania
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że dana procedura lub sposób leczenia jest korzystny oraz przydatny	Jest wskazane/rekomendowane
Klasa II	Istnieją sprzeczne lub rozbieżne dowody naukowe na temat skuteczności/przydatności danej technologii	Jest wskazane/rekomendowane
Klasa IIA	Przeważają dowody/opinie przemawiające na korzyść stosowania danego sposobu leczenia lub procedury	Należy rozważyć
Klasa IIB	Dowody w niewystarczający sposób potwierdzając skuteczność/ przydatność procedury	Można rozważyć
Klasa III	Ogólna zgoda, iż zastosowane leczenie/procedury nie są przydatne/ efektywne oraz w skrajnych przypadkach mogą być szkodliwe	Nie jest rekomendowane
Poziom wiarygodności		
A	Dane pochodzą z licznych badań klinicznych z randomizacją* lub metaanaliz	
B	Dane pochodzą z jednego badania klinicznego lub z dużych badań bez randomizacji	
C	Konsensus opinii ekspertów, i/lub dane z niewielkich badań (małe liczebnie, retrospektywne, wyniki rejestrów)	

* lub z szeroko zakrojonych badań nad dokładnością lub efektami leczenia w przypadku badań lub strategii diagnostycznych.

9.2. Charakterystyka leków skojarzonych z bortezomibem w schemacie BR-CAP

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki interwencji stosowanych w skojarzeniu z ocenianą technologią medyczną.

9.2.1. Rytuksymab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę rytuksymabu na podstawie ChPL MabThera®.

Tabela 13. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (rytuksymab) [41]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Rytuksymab/MabThera®/100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Grupa ATC	<p>L01XC02– leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne</p>
	<p>Produkt MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji.</p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezziarnicznych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p>
Mechanizm działania	<p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należą cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, 139 znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p> <p>Liczby obwodowych limfocytów B ulegały obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczął się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem.</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Rytuksymab/MabThera®/100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<p>Wskazanie</p>	<p>Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: <u>Chłoniaki nieziarnicze (NHL).</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL).</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>, MPA).</p> <p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.</p>
	<p>Dawkowanie i sposób podania</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Rytuksymab/MabThera®/100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
	<p>Leczenie podtrzymujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat. • Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat. <p>Monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożyłnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożyłnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie. <p><u>Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B</u></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p><u>Metoda podania</u></p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p> <p>Pacjenci muszą być ściśle monitorowani pod kątem wystąpienia zespołu uwolnienia cytokin. U pacjentów, u których wystąpią poważne reakcje, przede wszystkim ciężka duszność, skurcz oskrzeli lub hipoksja, wlew musi zostać natychmiast przerwany. Pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi należy następnie ocenić pod kątem wystąpienia zespołu lizy guza na podstawie przeprowadzonych badań laboratoryjnych oraz wykonać u nich rentgen klatki piersiowej w celu oceny nacieków płucnych. U wszystkich pacjentów wlew nie powinien być wznowiany przed całkowitym ustąpieniem wszystkich objawów, normalizacją wyników badań laboratoryjnych oraz zmian w zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej. Po tym czasie wlew może zostać wstępnie wznowiony z szybkością nie większą niż połowa poprzednio zastosowanej. W razie wystąpienia takich samych działań niepożądanych po raz drugi należy poważnie rozważyć przerwanie leczenia na podstawie indywidualnej oceny każdego z przypadków.</p> <p>Łagodne i umiarkowane działania niepożądane związane z wlewem (IRR) zazwyczaj odpowiadają na zmniejszenie szybkości wlewu. Szybkość wlewu może zostać zwiększona po zmniejszeniu się nasilenia objawów.</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Rytuksymab/MabThera®/100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Przeciwwskazania	<p><u>Pierwsze podanie</u> Zalecana wstępna szybkość infuzji wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz.</p>
	<p><u>Kolejne podania</u> Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p>
	<p><u>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową.</u></p>
	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Czynne, ciężkie zakażenia.</p> <p>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p>

9.2.2. Cyklofosfamid

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę cyklofosfamidu na podstawie ChPL Demacylan®.

Tabela 14. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (cyklofosfamid) [42]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Cyklofosfamid/Demacylan/500mg, 1000mg 2000mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Grupa ATC	<p>L01AA01– leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; leki alkilujące; analogi iperytu azotowego</p>
Mechanizm działania	<p>Wykazano cytotoksyczne działanie cyklofosfamidu w szeregu rodzajach nowotworów. Cyklofosfamid wpływa prawdopodobnie na fazę G2 lub S cyklu komórkowego.</p> <p>Nie wykazano jeszcze, czy działanie cytotoksyczne zależy w pełni od alkilacji DNA, czy udział biorą również inne mechanizmy, takie jak hamowanie procesów prowadzących do zmian w obrębie chromatyny lub hamowanie polimeraz DNA. Metabolit akroleina nie ma działania przeciwnowotworowego, ale odpowiada za niepożądane działanie urotoksyczne.</p> <p>Podstawą immunosupresyjnego działania cyklofosfamidu jest hamowanie komórek B i limfocytów CD4+ oraz w mniejszym stopniu limfocytów CD8+. Przyjmuje się ponadto, że cyklofosfamid hamuje limfocyty T supresorowe, regulujące przeciwciała klasy IgG2.</p>
Wskazanie	<p>Zależnie od wskazania, cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Cyklofosfamid jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (chronic lymphocytic leukemia, CLL) leczeniu ostrej białaczki limfocytowej (acute lymphocytic leukemia, ALL) leczeniu kondycjonującym, poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki szpikowej w połączeniu z napromienianiem całego ciała lub z busulfanem leczeniu ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniaka nieziarniczego i szpiczaka mnogiego leczeniu raka jajnika z przerzutami i raka piersi leczeniu wspomagającym raka piersi leczeniu mięsaka Ewinga leczeniu drobnokomórkowego raka płuc

9.2.3. Dokсорubicyna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę dokсорubicyny na podstawie ChPL Doxorubicin-Ebewe®.

Tabela 15. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (dokсорubicyna) [43]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Dokсорubicyna/Doxorubicin-Ebewe/2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Grupa ATC	L01DB01 —leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne
Mechanizm działania	Przeciwnowotworowe działanie dokсорubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność dokсорubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> • mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej; • ziarnica złośliwa; • chłoniaki nieziarnicze; • ostra białaczka limfoblastyczna; • ostra białaczka szpikowa; • rak tarczycy; • rak piersi; • rak jajnika; • rak pęcherza moczowego; • rak drobnokomórkowy płuc; • neuroblastoma
Dawkowanie i sposób podania	<p><u>Dawkowanie u dorosłych</u></p> <p><u>Monoterapia</u></p> <p>Dawkowanie zależy od rodzaju guza, czynności serca i wątroby oraz jednoczesnego stosowania chemioterapii.</p> <p><u>Zalecana dawka w monoterapii</u></p> <p>Najczęściej zalecana dawka dokсорubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie.</p> <p><u>Maksymalna dawka skumulowana:</u> nie należy przekraczać dawki 550 mg/m² pc. Stwierdzono, że podawanie dokсорubicyny co tydzień jest równie skuteczne, jak podawanie co trzy tygodnie, przy mniejszym działaniu toksycznym na serce. Zaleca się stosowanie w dawce 20 mg/m² pc. co tydzień, jednak obiektywną odpowiedź na leczenie uzyskiwano już podczas podawania dawek od 6 do 12 mg/m² pc.</p> <p><u>Leczenie skojarzone</u></p> <p>Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć. Maksymalna dawka skumulowana: jeżeli pacjent jest leczony metodą napromieniania śródpiersia, przyjmuje inne leki onkologiczne o działaniu kardiotoksycznym nienależące do antracyklin lub ma chorobę serca, zaleca się maksymalną dawkę skumulowaną 450 mg/m² pc.</p> <p><u>Dawkowanie u dzieci</u></p> <p>U dzieci należy stosować mniejsze dawki ze względu na większe ryzyko działania kardiotoksycznego, a szczególnie opóźnionego działania kardiotoksycznego. Zaleca się przeprowadzanie badań kontrolnych czynności serca. Należy się spodziewać działania toksycznego na szpik kostny z minimalnymi parametrami hematologicznymi (nadir) po 10 – 14 dniach od rozpoczęcia terapii. U dzieci zwykle szybko następuje poprawa ze względu na dużą rezerwę szpiku kostnego w porównaniu z osobami dorosłymi.</p> <p><u>Sposób podania</u></p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Dokсорubicyna/Doxorubicin-Ebewe/2 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Przeciwwskazania	<p>Dokсорubicynę można podawać: we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylniej z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9% (m/v), roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę.</p> <hr/> <p>Dokсорubicyna jest przeciwwskazana u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z nadwrażliwością na dokсорubicynę, leki o podobnej budowie chemicznej lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; • z wyraźnym zahamowaniem czynności szpiku kostnego (w tym u pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień); • z zaburzeniami serca w wywiadzie (niestabilną dławicą piersiową, postępującą niewydolnością serca, ciężkimi zaburzeniami rytmu serca i zaburzeniami przewodzenia, ostrą zapalną kardiopatią, kardiomiopatią lub u pacjentów, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 6 miesięcy); • z ciężkim uszkodzeniem wątroby; • którzy podczas poprzedniej terapii antracyklinami (np. epirubicyną, idarubicyną lub daunorubicyną) otrzymali odpowiednią maksymalną dawkę skumulowaną; • z ostrymi zakażeniami; • z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej; • w okresie ciąży i karmienia piersią.

9.2.4. Prednizon

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo charakterystykę prednizonu na podstawie ChPL Encorton®.

Tabela 16. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (prednizon) [44]

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg tabletki powlekane
Mechanizm działania	<p>H02AB07 – glikokortykosteroidy</p> <hr/> <p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi około 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.</p> <p>Działanie immunosupresyjne</p> <p>Mechanizmy działania immunosupresyjnego nie są całkowicie poznane, ale prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie</p>

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg tabletki powlekane
Wskazanie	<p>kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p>
	<p>Wpływ na równowagę wodno–elektrolitową Prednizon poprzez działanie na cewkę dalszą nasila wchłanianie zwrotne sodu, wydalanie potasu i jonów wodorowych oraz retencję wody. Wpływ na transport kationów w innych komórkach wydzielniczych jest podobny. W mniejszym stopniu wpływa na wydalanie wody i elektrolitów przez jelito grube i gruczoły potowe i ślinowe. W przypadku prednizonu działanie to nie jest podstawą do określenia wskazań.</p>
	<p>Inne działania Prednizon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy. Rozwój niewydolności kory nadnerczy i czas powrotu jej funkcji zależy przede wszystkim od okresu leczenia i w mniejszym stopniu od dawki, pory i częstości podawania leku, jak również od okresu półtrwania preparatu. Niewydolność nadnerczy może wystąpić w ciągu około 5 do 7 dni w czasie doustnego stosowania równoważnika 20-30 mg prednizonu, po podaniu mniejszych dawek około 30 dni. W przypadku odstawienia leku po krótkotrwałym (do 5 dni) leczeniu dużymi dawkami powrót czynności nadnerczy może nastąpić po około 1 tygodniu. Po długotrwałym stosowaniu dużych dawek czynność nadnerczy może powrócić po około 1 roku, a u niektórych pacjentów nigdy.</p>
	<p>Prednizon nasila katabolizm białek i indukuje enzymy biorące udział w metabolizmie aminokwasów. Hamuje syntezę i powoduje nasilenie degradacji białek w tkance limfoidalnej, łącznej, mięśniowej i skórze. Po długotrwałym stosowaniu może dojść do zaniku tych tkanek. Prednizon zwiększa dostępność glukozy, poprzez indukcję enzymów glukoneogenezy w wątrobie, pobudzanie katabolizmu białek (co zwiększa ilość aminokwasów dla glukoneogenezy) i zmniejszenie zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Prowadzi to do zwiększonego gromadzenia glikogenu w wątrobie, zwiększenia stężenia glukozy we krwi i zwiększenia oporności na insulinę. Prednizon nasila lipolizę i uwalnianie kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej, co zwiększa stężenie kwasów tłuszczowych w osoczu. Po długotrwałym leczeniu może dojść do nieprawidłowego rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Prednizon zaburza tworzenie kości i nasila ich resorpcję. Zmniejsza stężenie wapnia w osoczu co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i jednoczesnej stymulacji osteoklastów i zahamowania osteoblastów.</p>
	<p>Te działania wraz ze zmniejszeniem ilości białkowych składników wtórnie do katabolizmu białek, mogą prowadzić do zahamowania wzrostu kości u dzieci i młodzieży oraz rozwoju osteoporozy w każdym wieku. Prednizon nasila działanie endo- i egzogennych amin katecholowych.</p>
<p>Choroby układu endokrynnego: niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna (lekami z wyboru są hydrokortyzon i kortyzon, syntetyczne pochodne mogą być stosowane z mineralokortykoidami); wrodzona hiperplazja nadnerczy; hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową; zapalenie tarczycy (nieropne).</p>	
<p>Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia: kontaktowe zapalenie skóry; atopowe zapalenie skóry; choroba posurowicza; reakcje nadwrażliwości na leki; całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa. Kolagenozy (glikokortykosteroidy wskazane są w okresach zaostrzenia lub w niektórych przypadkach jako leczenie podtrzymujące): ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie skórno-mięśniowe (u dzieci glikokortykosteroidy mogą być lekiem z wyboru); toczeń rumieniowaty układowy.</p>	
<p>Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry; opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry; ciężkie lojotokowe zapalenie skóry; ciężki rumień wielopostaciowy (zespół Stevens-Johnsona); ziarniniak grzybiasty; pęcherzyca; ciężka łuszczyca.</p>	

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg tabletki powlekane
<p>Dawkowanie i sposób podania</p>	<p>Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia; długotrwałe leczenie jest niewskazane): wrzodziejące zapalenie okrężnicy; choroba Leśniowskiego-Crohna.</p>
	<p>Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna); niedokrwistość aplastyczna wrodzona; niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwono krwinkowego; małopłytkowość wtórna u dorosłych; idiopatyczna plamica małopłytkowa (choroba Werlhofa) u dorosłych.</p>
	<p>Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci. zespół nerczycowy; glikokortykosteroidy wskazane są w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy lub w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom.</p>
	<p>Choroby neurologiczne: stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.</p>
	<p>Choroby oka (ciężkie ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki; zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego; zapalenie naczyń i siatkówki; rozlane zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka oka; zapalenie nerwu wzrokowego; współczulne zapalenie naczyń; zapalenie przedniego odcinka oka; alergiczne zapalenie spojówek; zapalenie rogówki (nie związane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym); alergiczne owrzodzenie brzożne rogówki.</p>
<p>Choroby układu oddechowego: beryloza; zespół Löfflera; zachłystowe zapalenie płuc; objawowa sarkoidoza; piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym); astma oskrzelowa.</p>	
<p>Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).</p>	
<p>Inne, niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki; ostre dnawe zapalenie stawów; ostre, nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna; pourazowe zapalenie kości i stawów; zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów; zapalenie nadkłykcia.</p>	
<p>Inne: gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym (jednocześnie z leczeniem przeciwgruźliczym); włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.</p>	
<p>Dawkowanie</p> <p>Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstawić bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi podwzgórze - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych, ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu.</p>	
<p>Przeciętnie stosowane dawki: Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p>	

Substancja czynna/Nazwa/Skład	Prednizon/Encorton/1 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg tabletki powlekane
Przeciwwskazania	<p>Dzieci: przeciętnie stosowane dawki u dzieci: 2 mg na kg mc. na dobę w dawkach podzielonych co 6 lub 8 godzin, lub w dawce jednorazowej.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić</p> <hr/> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Układowe zakażenia grzybicze.</p>

9.3. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce

Tabela 17 Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku oraz zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Ilość substancji czynnej w opakowaniu [mg]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Cyklofosfamid	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.po 75 ml	5909990241019	1000	54,96	57,71	57,71	
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.po 10 ml	5909990240913	200	14,58	15,31	11,54	bezpłatny
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	5909990471027	50	36,72	38,56	38,56	
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10	10,93	11,48	11,48	
	Caelyx, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909990983018	20	1836,00	1927,80	1927,80	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg, 1 fiol.po 5 m	5909990429011	10	8,64	9,07	9,07	
Doxorubicinum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.po 50 ml	5909990614837	100	82,08	86,18	86,18	bezpłatny
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.po 100 ml	5909990614844	200	164,16	172,37	172,37	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol.po 25 m	5909990429028	50	41,04	43,09	43,09	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909990859443	20	30,24	31,75	31,75	

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990859535	200	138,24	145,15	145,15
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 25 ml	5909990859474	50	38,88	40,82	40,82
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909990859405	10	16,09	16,89	16,89
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 75 ml	5909990859481	150	103,68	108,86	108,86
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	5909990851393	50	32,40	34,02	34,02
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 10 ml	5909991030599	20	16,20	17,01	17,01
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 100 ml	5909990851409	200	120,96	127,01	127,01
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909990851386	10	7,24	7,60	7,60
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol.po 50 ml	5909991141882	100	66,96	70,31	70,31
Winkrystyna						
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.po 1 ml	5909990669493	1	25,38	26,65	26,65
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol.po 5 ml	5909990669523	5	124,20	130,41	130,41
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	10	259,20	272,16	272,16
Rytuksymab						
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol.po 10 ml	5909990418817	200	2445,01	2567,26	2567,26
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol.po 50 m	5909990418824	500	6112,52	6418,15	6418,15
						bezpłatny
						bezpłatny

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek plazmacza

Prednizon						
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	5909990170616	20	7,56	8,32	1,18
	Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	5909990405312	200	16,20	17,01	11,84
	Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt	5909990405411	400	21,60	22,68	27,95
	Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	5909990641192	500	22,45	23,57	29,60
	Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	5909990641185	100	9,72	10,21	5,92

bezpłatny do limitu

9.4. Klasyfikacja Lugano dotycząca stopnia zaawansowania chłoniaków

Tabela 18. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg klasyfikacji Lugano [6448]

Stopień	Zajęcie	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągiłość
II masywny	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcia śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcia narządu pozalimfatycznego bez ciągiłości z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87).
5. Obwieszczenie z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 39).
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę).
7. ██████████, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, Instytut Arcana, Kraków 2017. Praca nieopublikowana.
8. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta. Tom I, wydanie 2008.
9. Interna Szczeklika 2016. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016.
10. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13> (dostęp: wrzesień 2017).
11. Walewski J (red.). Nowotwory układu chłonnego. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011.
12. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/056/AWA/056_AWA_OT_4351_2_Imbuwica_CLL_2016.04.01.pdf (dostęp: wrzesień 2017).
13. Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 Tom II, VM Medica, 2013.
14. Golecka B. Jakość życia pacjentek z chorobą nowotworową leczonych metodą chemioterapii. Medycyna Rodzinna, 2013, 2: 35-40.
15. Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. Acta Haematologica Polonica; 2013, 44; 104-109.
16. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). J Clin Oncol. 2005;23(9):1984-92.
17. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2015; 372(10):944-53.
18. Hess LM, Gerhardt P. Perspectives of Quality Care in Cancer Treatment: A Review of the Literature. American Health & Drug Benefits. 2013;6(6):321-329.
19. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp: wrzesień 2017)
20. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> (dostęp: wrzesień 2017)
21. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (dostęp: wrzesień 2017)
22. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (dostęp: wrzesień 2017)
23. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (dostęp: wrzesień 2017)
24. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (dostęp: wrzesień 2017)
25. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (dostęp: wrzesień 2017)

26. IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*): <https://www.iqwig.de/> (dostęp: wrzesień 2017)
27. SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*): <http://www.sbu.se/en/> (dostęp: wrzesień 2017)
28. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp: wrzesień 2017)
29. BIL (*Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami*): <http://www.bil.aptek.pl> (dostęp: wrzesień 2017)
30. PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) <http://pharmac.govt.nz/> (dostęp: wrzesień 2017)
31. PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) <http://www.pbs.gov.au/> (dostęp: wrzesień 2017)
32. TLV (*Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) <http://www.tlv.se> (dostęp: wrzesień 2017)
33. DMA (*Danish Medicines Agency*) <http://www.medicinpriser.dk/> (dostęp: wrzesień 2017)
34. CVZ (*College voor zorgverzekeringen*) <http://www.medicijnkosten.nl/> (dostęp: wrzesień 2017)
35. AIF (*Agenzia Italiana del Farmacia*) <http://www.agenziafarmaco.it/en/> (dostęp: wrzesień 2017)
36. MSPS (*Ministerio de Sanidad y Política Social*) <http://www.msssi.gob.es/> (dostęp: wrzesień 2017)
37. MPD (*Medical Product Database*) http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (dostęp: wrzesień 2017)
38. ODD (*Open Drug Database*) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> (dostęp: wrzesień 2017)
39. HC (*Health Canada*) www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php (dostęp: wrzesień 2017)
40. Buckley SA, Lee SJ, Walter RB. Measuring quality of life in acute myeloid leukemia: limitations and future directions. *Expert Review of Hematology* 2016;9(9):821-3.
41. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) [źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>].
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Demacylan® (cyklofosamid) [źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>].
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Doxorubicin-Ebewe® (doksorubicyna) [źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>].
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Encorton® (prednizon) [źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>].
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego Vincristine Teva® (winkrystyna) [źródło: <http://www.urpl.gov.pl/>].
46. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man . http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf . 2013
47. National Cancer Institute NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 4.0. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf . 2009
48. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 1;28(suppl_4):iv62-iv71.
49. Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma. Technology appraisal guidance [TA370]. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta370> (dostęp: wrzesień 2017).
50. Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52> (dostęp: wrzesień 2017)
51. NCCN Guideline: B-Cell Lymphomas. 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
52. Mckay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012; 159(4):405-426.
53. Vergote V, Janssens A, Van Den Neste E, Verhoef G, E. Mourin, André M, Van Hoof A. Treatment of mantle cell lymphomas: Updated recommendations of the Belgian Hematological Society 2015. *Belg J Hematol.* 2015; 6(5):203-208.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Bortezomib Zentiva® (bortezomib) w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczca

54. Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczca. W: Krzakowski M, Warzocha K (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom II. VM Media sp.z. o. o. 2013: 889-896.
55. Witzens-Harig M, Hess G, Atta J, Zaiss M, Lenz G, Scholz C, Repp R, Reiser M, Pott C, Pelz H, La Rosée P, Kirchner H, Kiewe P, Keller U, Buske C, Viardot A, Dreyling M. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Ann Hematol.* 2012; 91(11):1765-1772.
56. <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> (wrzesień 2017)
57. Wojciechowska U, Olasek P, Czauderna K, Didkowska J. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2016
58. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (wrzesień 2017)
59. Epperla N, Hamadani M, Fenske TS, Costa L J. Incidence and survival trends in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2017
60. https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/browse_csr.php?sectionSEL=19&pageSEL=sect_19_table.26.html (wrzesień 2017)
61. http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1075_15_bortezomib_Velcade/bortezomib_Velcade (wrzesień 2017)
62. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2589998/en/velcade-bortezomib-antineoplastique?xtmc=&xtrc=3 (wrzesień 2017)
63. Jurczak W, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczca - optymalne podejście do leczenia w świetle wyników badań klinicznych. *Onkol. Prak. Klin* 2007;3(5):254-258.
64. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 20;32(27):3059-68.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor [13]	10
Tabela 2. Uproszczony wskaźnik MIPI (ang. <i>simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>) [13].....	11
Tabela 3. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka u pacjentów wcześniej nieleczonych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych	13
Tabela 4 Schematy terapii stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
Tabela 5. Podstawowe informacje w zakresie interwencji ocenianej [6]	17
Tabela 6. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 15.09.2017 roku]	27
Tabela 7. Omówienie danych na temat decyzji refundacyjnych dla interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie - zakres czasowy wyszukiwania: do dn. 15.09.2017 roku	29
Tabela 8 Opcje terapeutyczne aktualnie refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	30
Tabela 9. Podstawowe informacje w zakresie interwencji wchodzącej w skład terapii skojarzonej R-CHOP, stanowiącej komparator w niniejszej analizie komparatora: winkrystyna [45]	32
Tabela 10. Podsumowanie wyboru komparatora	33
Tabela 11. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	37
Tabela 12. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych 2015.....	39
Tabela 13. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych (rytuksymab) [41].....	40
Tabela 14. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (cyklofosfamid) [42]	43
Tabela 15. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (doksorubicyna) [43].....	45
Tabela 16. Charakterystyka technologii medycznych stosowanych w skojarzeniu z ocenianą (prednizon) [44]	46
Tabela 17 Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce.....	50
Tabela 18. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg klasyfikacji Lugano [6448]	52