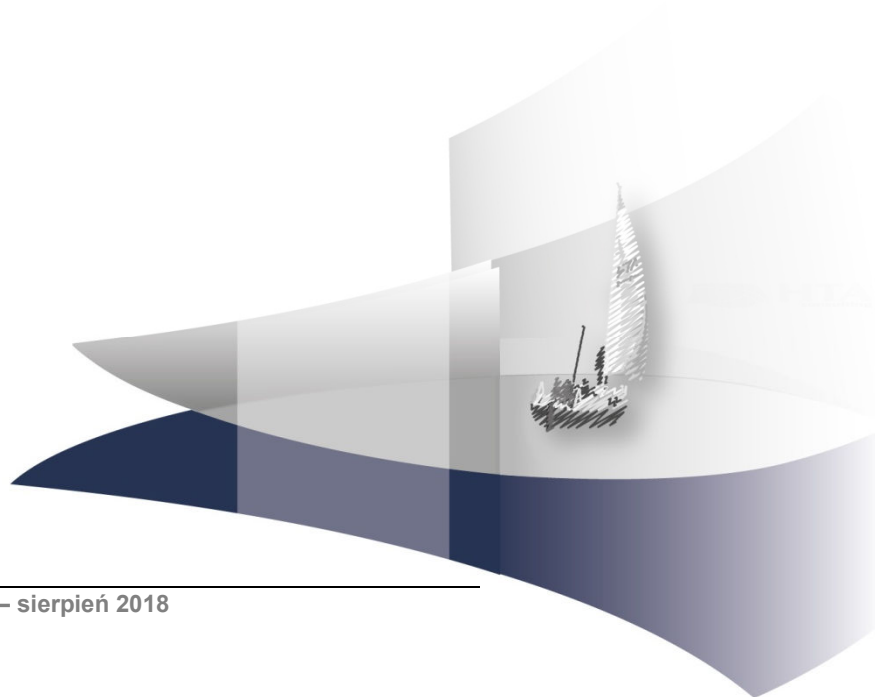


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

BRENTUKSYMAB VEDOTIN (ADCETRIS®) W TERAPII SKÓRNEGO CHŁONIAKA T-KOMÓRKOWEGO (ZIARNINIAKA GRZYBIASTEGO I PIERWOTNEGO SKÓRNEGO CHŁONIAKA ANAPLASTYCZNEGO Z DUŻYCH KOMÓREK T) Z OBECNOŚCIĄ EKSPRESJI CD30

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 sierpnia 2018 roku

W dniu 21 maja 2019 roku analiza została uzupełniona i zaktualizowana w następujących obszarach: Rozdz. 4.2 Rekomendacje agencji HTA (aktualizacja), Rozdz. 2.8.1 Badanie jakości życia (jako uzupełnienie rozdziału 2.8).

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Takeda Polska (od 01.02.2019 Takeda Pharma)

Ul. Prosta 68

00-838 Warszawa

[Redacted text block]

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	8
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	8
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.1.1. Klasyfikacja i populacja docelowa	9
2.1.2. Ekspresja antygenu CD30	11
2.2. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	12
2.2.1. Ziarniniak grzybiasty	14
2.2.2. Pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek T	15
2.3. Etiologia i patogenez.....	16
2.4. Czynniki ryzyka	17
2.5. Rozpoznanie	17
2.5.1. Diagnostyka	17
2.5.2. Ekspresja antygenu CD30	19
2.6. Ocena zaawansowania choroby	20
2.7. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania oraz rokowanie.....	21
2.8. Wpływ na jakość życia	26
2.8.1. Badanie jakości życia polskich pacjentów z CTCL oraz wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie	28
2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	37
2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	37
2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta	40
2.10. Metody leczenia	40
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	44
3.1. Ziarniniak grzybiasty	44
3.2. Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T	46
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	48
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	48
4.1.1. Refundacja we wskazaniu ziarniniak grzybiasty	48
4.1.2. Refundacja we wskazaniu pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T	49
4.2. Rekomendacje agencji HTA	50

INDEKS SKRÓTÓW

AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AlloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogenic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AutoHSCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
bb-UVB	Fototerapia szerokim spektrum UVB (<i>Broad-band Ultraviolet light B</i>)
bd	Brak danych
BX	Beksaroten (<i>Bexarotene</i>)
BV	Brentuksymab vedotin (<i>Brentuximab vedotin</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CC	Schemat chemioterapii składający się z kladrybiny i cyklofosfamidu
CEOP	Schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, etopozydu, winkrystyny i prednizonu
CHOP	Schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu
CHOEP	Schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny, etopozydu i prednizonu
CLB	Chlorambucyl
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTCL	Skórny chłoniak z komórek T (<i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>)
CTH	Chemioterapia
DOX	Doksorubicyna (<i>Doxorubicin</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i>)
EORTC	Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (<i>European Society of Research and Treatment of Cancer</i>)

EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach onkologicznych EORTC QLQ-C30 (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30)</i>)
ECP	Fotofereza pozaustrojowa (<i>Extracorporeal photopheresis</i>)
EPOCH	Schemat chemioterapii składający się z etopozydu, winkrystyny, doksorubicyny, cyklofosfamidu, prednizonu
ESHAP	Schemat chemioterapii składający się z etopozydu, cisplatyny, dużych dawek arabinozydu cytozyny, metyloprednizolonu
ETO	Etopozyd
FACT-G	Kwestionariusz oceny jakości życia w chorobach onkologicznych FACT-G (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>)
FC	Schemat chemioterapii składający się z fludarabiny i cyklofosfamidu
GEM	Gemcytabina
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDACi	Inhibitory deacetylazy histonowej/Inhibitory deacetylaz histonów (<i>Histone deacetylase inhibitors</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IFN-α	Interferon alfa
IFN-γ	Interferon gamma
ISCL	Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Chłoniaków Skóry (<i>International Society for Cutaneous Lymphoma</i>)
mAb	Przeciwciało monoklonalne (<i>Monoclonal antibody</i>)
mGKS	Miejscowe glikokortykosteroidy
MF	Ziarniniak grzybiasty (<i>Mycosis fungoides</i>)
MTX	Metotreksat (<i>Methotrexate</i>)
nb-UVB	Fototerapia wąskim spectrum UVB (<i>Narrow-band Ultraviolet light B</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pcALCL	Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (<i>Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i>)
p.o.	Podanie doustne (<i>Per os</i>)
PUVA	Fotokemioterapia: fototerapia UVA w skojarzeniu z zastosowaniem substancji fotouczulających (psolarenów) (<i>Psolaren-UVA</i>)
RIC	Zredukowana intensywność mieloablacji (<i>Reduced-intensity conditioning</i>)
RIC alloHSCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ze zredukowaną intensywnością mieloablacji (<i>Allogenic stem cell transplantation reduced-intensity conditioning</i>)
RTH	Radioterapia
TNMB	Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej (<i>Tumor-Nodes-Metastasis-Blood</i>)
TSEB/TSEBT	Napromienianie elektronami całego ciała (<i>Total skin electron beam therapy</i>)
SF-36	Skrócony kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (<i>The Medical Outcomes Study 36-Items Short – Form Health Survey</i>)
Skindex-29	Kwestionariusz oceny jakości życia chorób dermatologicznych Skindex-29
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SS	Zespół Sézary'ego (<i>Sézary's syndrome</i>)
UVA	Promieniowanie ultrafioletowe A (<i>Ultraviolet light A</i>)
UVB	Promieniowanie ultrafioletowe B (<i>Ultraviolet light B</i>)
VAS	Skala wizualno-analogowa (<i>Visual analogue scale</i>)
VAS_{itch}	Skala wizualno-analogowa nasilenia świądu (<i>Visual analogue scale – Itch Severity</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. WSTĘP

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Adcetris® (BV, brentuksymab vedotin) w terapii dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym (CTCL, tj. ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub pierwotnie skórnym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (pcALCL)) z obecnością ekspresji antygenu CD30, uprzednio leczonych przynajmniej jedną terapią systemową.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania brentuksymabu vedotin oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. definicję problemu decyzyjnego wraz z wyborem opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać brentuksymab vedotin w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Definicja

2.1.1. Klasyfikacja i populacja docelowa

Chłoniaki nie-Hodgkina nazywane również chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. *Non-Hodgkin lymphoma*) to nowotworowe schorzenia układu chłonnego stanowiące nadrzędną jednostkę chorobową, obejmującą:

- chłoniaki obwodowe (PL, ang. *Peripheral Lymphoma*),
- chłoniaki skórne / chłoniaki pierwotnie skórne (PCL, ang. *Primary Cutaneous Lymphoma*) – pierwotnie zlokalizowane w obrębie skóry (Rysunek 1) [1–4].

Wśród pierwotnych chłoniaków skóry wyróżnia się:

- chłoniaki skórne wywodzące się z dojrzałych komórek T (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell Lymphoma*, 65–80%),
- chłoniaki skórne wywodzące się z dojrzałych komórek B (CBCL, ang. *Cutaneous B-cell lymphoma*, 25%)
- chłoniaki z komórek NK, odpowiedzialnych za zjawisko naturalnej cytotoksyczności (NK, ang. *Natural Killers*, 10%) [2–12].

Pierwotne chłoniaki skóry z komórek T, inaczej nazywane skórnymi chłoniakami T-komórkowymi (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell Lymphoma*) są rzadkim nowotworem nieziarniczym układu chłonnego, w którym występuje klonalny rozrost komórek limfoidalnych – limfocytów T, zlokalizowany pierwotnie wyłącznie w obrębie skóry (w momencie rozpoznania nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych). CTCL stanowi zaledwie 2–3% przypadków NHL oraz 65–80% pierwotnych chłoniaków skóry [2–12].

Podział CTCL wg klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) obejmuje kilka typów choroby (Rysunek 1), z czego dwa stanowią populację docelową

- **ziarniniak grzybiasty** (MF, ang. *Mycosis Fungoides*) – kod ICD-10 C84.0, odpowiadający za 44-60% przypadków CTCL,
- **pierwotnie skórnym chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T** (pcALCL, ang. *Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma*), odpowiadający za 8–13% przypadków CTCL [4–6, 10, 11, 13–26].

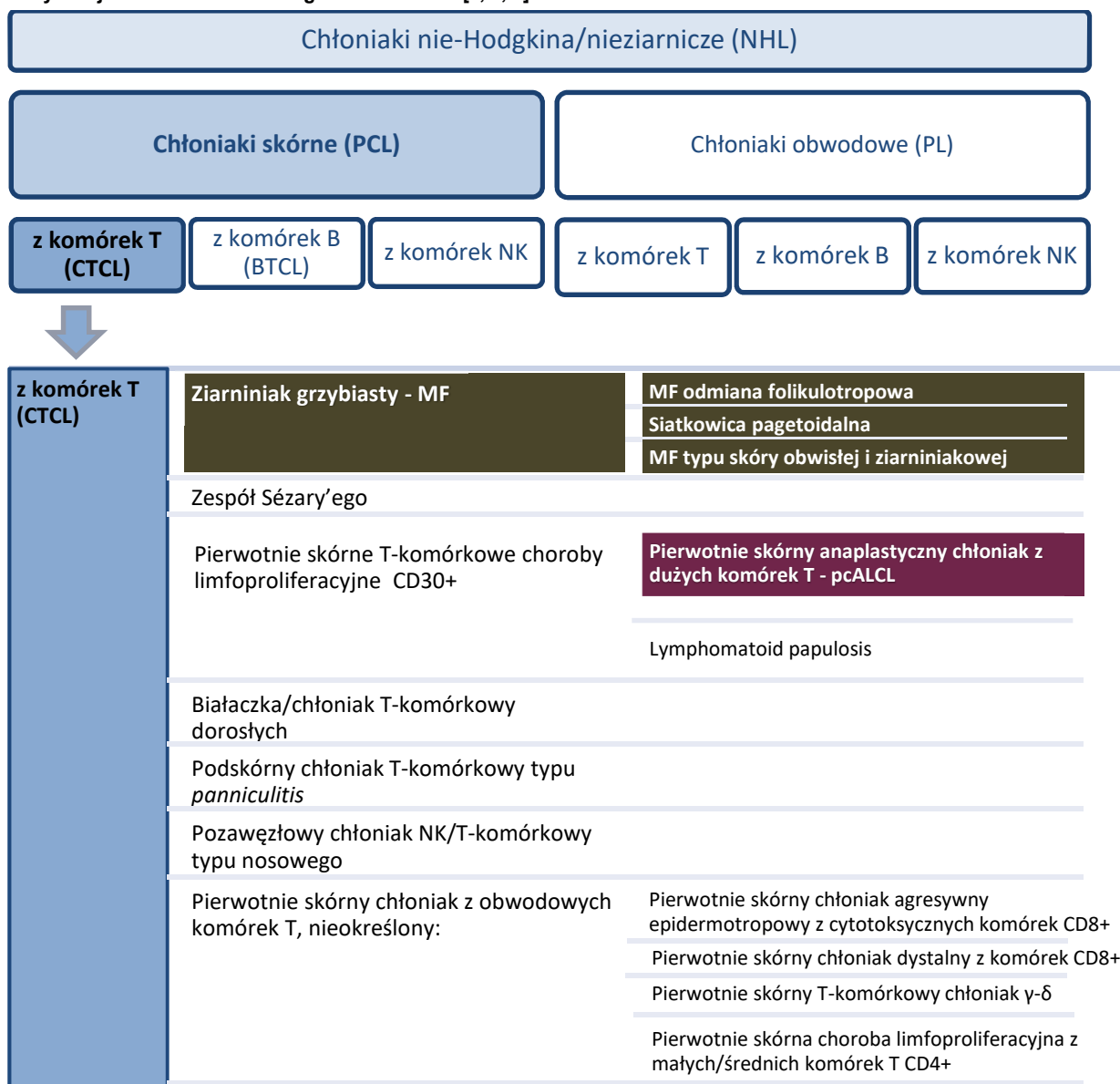
Omówienia wymaga kod ICD-10 przydzielony dla drugiego z wnioskowanych wskazań – pcALCL. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) w zależności od wersji obejmuje różne definicje kodów dla CTCL, w tym pcALCL. Obecnie dostępna jest polska

wersja klasyfikacji ICD-10 (rewizja X) z 2008 roku, jak również wersja anglojęzyczna klasyfikacji ICD-10 (rewizja X) z 2016 roku [13, 14, 27]:

- wg rewizji X z 2008 roku (wersja polska) CTCL opisana jest kodem ICD-10 C84, obejmującym obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T, który zawiera w sobie kod dla MF (ICD-10 C84.0), ale nie ma oddzielnego kodu dla pcALCL; istnieje natomiast kod ICD-10 C84.5 „inne i nieokreślone chłoniaki T”, jednak nie jest określone, czy pcALCL jest w nim uwzględniany; jednocześnie, pcALCL nie jest wyróżniony w ramach żadnego innego kodu [14, 27].
- wg rewizji X z 2016 roku (wersja anglojęzyczna) CTCL opisana jest kodem ICD-10 C84, obejmującym obwodowe i skórne chłoniaki z komórek T (ang. *Mature T/NK-cell lymphomas*), który zawiera w sobie kod dla MF (ICD-10 C84.0), nie zawierając kodu dla pcALCL, jednakże w przeciwieństwie do rewizji X z 2008 roku jest to spowodowane obecnością oddzielnego kodu dla pcALCL CD30+ w grupie C86 (ang. *other specified types of T/NK-cell lymphoma*) – kod ICD-10 C86.6 [13, 14].

W czerwcu 2018 roku Ministerstwo Zdrowia zleciło AOTMiT przygotowanie opinii dla wskazania chłoniak anaplastyczny z dużych komórek w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, dla którego przypisano kod ICD-10 C84.5. Sugerując się zleceniem Ministerstwa, założono, że pcALCL jest uwzględniony w kodzie ICD-10 C84.5 „inne i nieokreślone chłoniaki T” [28].

Rysunek 1.
Klasyfikacja chłoniaków nie-Hodgkina oraz CTCL [1, 5, 7]



2.1.2. Ekspresja antygenu CD30

Antygeny różnicowania komórkowego/kompleks różnicowania (CD, ang. *cluster of differentiation*) to markery używane do identyfikacji cząsteczki na powierzchni komórek (marker powierzchniowy komórek). Antygeny CD mogą ulegać ekspresji na różnych liniach komórkowych, działając na wiele sposobów m.in. jako receptor albo ligand [29, 30].

Antygen CD30 jest przezbłonowym receptorem cytokininowym, który należy do rodziny receptorów czynnika martwicy guza (TNF, ang. *tumor necrosis factor*). Funkcja antygenu CD30 nie jest do końca poznana, niemniej jednak uważa się, że uczestniczy on w aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NFkappaB). CD30 odpowiada m.in. za proliferację limfocytów oraz apoptozę komórek. Ekspresja antygenu CD30 jest niska (CD30-) na zdrowych komórkach i pojawia się zwykle na

aktywowanych przez infekcję wirusową limfocytach B i T. Wysoką ekspresję (CD30+) stwierdza się natomiast w przypadku komórek nowotworowych chłoniaków systemowych – chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) oraz anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek (ALCL, ang. *Anaplastic large cell lymphoma*), jak również na komórkach MF oraz pcALCL. Stąd też antygen CD30 stanowi dobry cel dla przeciwciał monoklonalnych [29–35].

2.2. Epidemiologia i obciążenie społeczno-ekonomiczne

CTCL to rzadka heterogenna grupa nowotworów złośliwych stanowiąca ogółem zaledwie 2–3% przypadków NHL oraz 65–80% wszystkich pierwotnych chłoniaków skórnych. CTCL uznaje się za chorobę rzadką, a jego podtypy za choroby ultrarządki [3, 5, 6, 10, 15–17].

Zapadalność na CTCL ogółem kształtuje się:

- w Europie na poziomie 5,2 przypadków na 100 000 osób na rok [36–38],
- w Polsce na poziomie 0,7–0,8 przypadków na 100 000 osób na rok (Tabela 3) [5, 6, 11].

Najczęściej występującym podtypami CTCL są:

- MF (44–60% przypadków CTCL),
- oraz pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+ (30% przypadków CTCL), do których zalicza się pcALCL (8–13% przypadków CTCL) [5, 6, 11, 17, 19–26].

Dane epidemiologiczne uzyskane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dotyczące obwodowych i skórnych chłoniaków z komórek T (CTCL, kod ICD-10 C84) dostępne są bez podziału na poszczególne podtypy, co oznacza, że nie można w sposób bezpośredni ustalić wskaźników dla MF oraz pcALCL (Tabela 1, Tabela 2) [39–41].

Tabela 1.
Liczba zachorowań na obwodowego i skórnego chłoniaka z komórek T (C84) według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2010–2015 [41]

Rok		2010	2011	2012	2013	2014	2015
Roczna liczba zachorowań	K	86	86	100	85	128	115
	M	140	151	142	142	152	122
Łącznie		226	237	242	227	280	237
Współczynnik na 100 000 osób		0,39	0,43	0,43	0,35	0,44	0,37

K – kobiety; M – mężczyźni; MF stanowi 44–60% przypadków CTCL; pcALCL stanowi 8–13% przypadków CTCL

Tabela 2.
Roczne liczby zgonów z powodu obwodowego i skórnego chłoniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2010–2015 [41]

Rok		2010	2011	2012	2013	2014	2015
Roczna liczba zgonów	K	34	33	49	32	43	54
	M	57	78	59	59	69	79

Rok	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Łącznie	91	111	108	91	112	133
Współczynnik na 100 000 osób	0,14	0,17	0,16	0,13	0,16	0,19

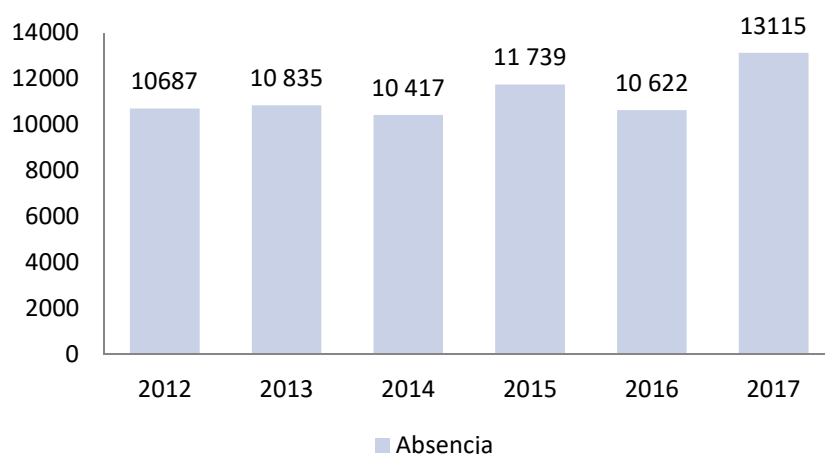
K – kobiety; M – mężczyźni; MF stanowi 44–60% przypadków CTCL; pcALCL stanowi 8–13% przypadków CTCL

Tabela 3.
Epidemiologia CTCL ogółem

Parametr	CTCL	Źródło	Ref.
Zapadalność na CTCL ogółem (Europa)	5,2/100 000 osób/rok*	Orphanet 2018	[36, 37]
Zapadalność na CTCL ogółem (Polska)	0,7–0,8/100 000 osób/rok	PTOK 2013, PTD 2017	[5, 6], [11]
	0,37/100 000 osób/rok	KRN	[41]
Śmiertelność CTCL ogółem (Polska)	0,19/100 000 osób/rok	KRN	[41]
Chorobowość CTCL (Polska)	2004 rok: 1,6/100 000 osób	AWA Targretin AOTMiT 2014	[42]

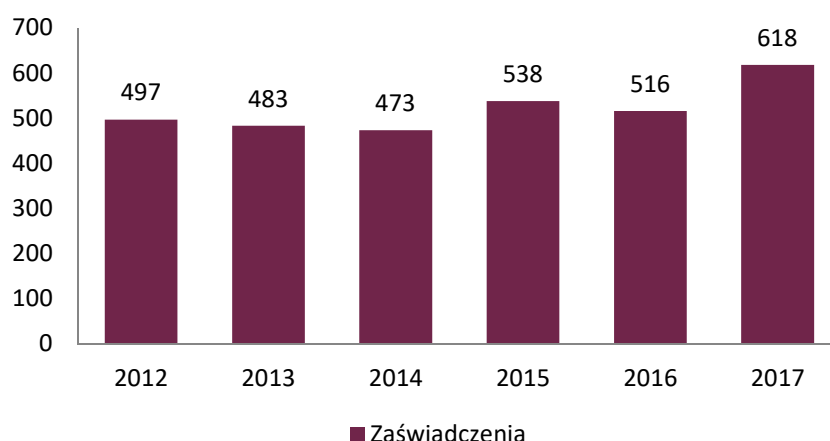
CTCL jest nowotworem generującym koszty społeczne i ekonomiczne. Według danych ZUS pozyskanych z raportów o absencji chorobowej z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, zaobserwowano wzrost liczby dni w latach 2012–2013 i 2014–2015 oraz 2016–2017, w ciągu których pracownik nie przyszedł do pracy z powodu CTCL (dla rozpoznania ICD-10 C84). Dane zaprezentowano poniżej (Wykres 1) [43]. Podobnie wygląda sytuacja z liczbą zaświadczeń lekarskich, wydanych pacjentom z CTCL (dla rozpoznania ICD-10 C84). W ciągu ostatnich lat odnotowano wzrost wydanych zaświadczeń od lekarza z tego powodu w latach 2014–2015 i 2016–2017. Dane zaprezentowano poniżej (Wykres 2) [43].

Wykres 1.
Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na CTCL dla rozpoznania ICD-10 C84 wg danych ZUS [43]



Wykres 2.

Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na CTCL dla rozpoznania ICD-10 C84 wg danych ZUS [43]



2.2.1. Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty to najczęstszy podtyp CTCL, odpowiadający za 44–60% przypadków CTCL. Występuje nieznacznie częściej u płci męskiej, głównie u ludzi w starszym wieku. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 55–60 lat [4–6, 11].

Dla MF nie odnaleziono wskaźników zapadalności oraz chorobowości w populacji polskiej, zaprezentowano natomiast dane ogólne dla CTCL w populacji polskiej (Tabela 3) oraz częstość występowania MF wśród wszystkich przypadków CTCL (Tabela 4), częstości ekspresji CD30+ wśród chorych na MF (Tabela 5) oraz odsetek komórek nacieku z ekspresją antygenu CD30+ (Tabela 5) [5, 6, 15, 17, 34, 44–46].

Tabela 4.
Częstość występowania MF wśród pacjentów z CTCL

Parametr	CTCL	Źródło	Ref.
Częstość występowania MF	44%	Klasyfikacja WHO/EORTC (PTOK 2013*, PTD 2017, Jawed 2014)	[5, 6, 11, 25, 26]
	55%	Trautinger 2017	[18]
	50%	LRF 2017	[16]
	50–60%	EMA 2017	[17]

*Dane estymowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Autorzy raportu podają informację, że dane odnośnie do zapadalności w raporcie są szacunkowe.

Tabela 5.
Epidemiologia MF oraz częstość występowania ekspresji CD30+ w MF

Parametr	MF	Źródło	Ref.
Epidemiologia MF – Europa			
Zapadalność na MF	0,5–0,59/100 000 osób/rok*	Orphanet 2018	[36, 37]
Epidemiologia MF – Polska			
Zapadalność na MF	Brak danych	x	x

Parametr	MF	Źródło	Ref.
Ekspresja CD30+ w MF			
Częstość ekspresji CD30 wśród pacjentów z MF**	30–50%	Sokołowska-Wojdyło 2018	[47]
	23% ^a	Scarbrick 2015	[48]
Odsetek zajętych komórek nowotworowych wskazujących na ekspresję CD30 (zakres)	0–80%	EMA 2017	[17]
	14% (0–90%)	Prince 2015 Kim 2015 Edinger 2009	[34, 44, 45]

*Dane estymowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Autorzy raportu podają informację, że dane odnośnie do zapadalności w raporcie są jedynie szacunkowe.

a) W badaniu podano częstość ekspresji wśród pacjentów z MF/SS. W badaniu nie podano jednoznacznie jaki odsetek komórek nacieku z antygenem CD30+ wskazuje na rozpoznanie ekspresji CD30+. W wielu przypadkach podawana była jedynie opisowa interpretacja ekspresji CD30+ bez wskazania określonego odsetka zajętych komórek nowotworowych, który uznawano za występowanie ekspresji CD30+ (niektórzy lekarze oceniali występowanie ekspresji CD30+ gdy wykryto obecność antygenu CD30+ w >10% komórek, niektórzy gdy wykryto obecność antygenu CD30+ w <50% komórek).

2.2.2. Pierwotny skórny anaplastyczny chłoniak z dużych komórek T

Spośród pacjentów z CTCL, pcALCL stanowi 8–13% i występuje głównie wśród osób dorosłych, przeważnie u płci męskiej [4–6, 11].

Dla pcALCL nie odnaleziono wskaźników zapadalności oraz chorobowości w populacji polskiej, zaprezentowano natomiast dane ogólne dla CTCL w populacji polskiej (Tabela 3) oraz częstości występowania pcALCL wśród wszystkich przypadków CTCL (Tabela 6). Częstość ekspresji CD30+ w pcALCL wynosi 100% – jest to warunek zdiagnozowania tej choroby (Tabela 7).

Tabela 6.
Częstość występowania pcALCL wśród pacjentów z CTCL

Parametr	CTCL	Źródło	Ref.
Częstość występowania pcALCL	8%	Klasyfikacja WHO/EORTC (PTOK 2013*, PTD 2017, Jawed 2014)	[5, 6, 11, 25, 26]
	13%	EMA 2017	[17]
	9%	Orphanet 2009, Orphanet 2014	[19–21, 23, 24]

*Dane estymowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Autorzy raportu podają informację, że dane odnośnie do zapadalności w raporcie są jedynie szacunkowe i nie można ich uznawać za absolutnie prawidłowe.

Tabela 7.
Epidemiologia pcALCL oraz częstość występowania ekspresji CD30+ w pcALCL

Parametr	pcALCL	Źródło	Ref.
Epidemiologia pcALCL – Europa			
Zapadalność na pcALCL ^a	0,18/100 000 osób/rok* ^a	Orphanet 2018	[36, 37]
Epidemiologia pcALCL – Polska			
Zapadalność na pcALCL	bd	x	x

Parametr	pcALCL	Źródło	Ref.
Ekspresja CD30+ w pcALCL			
Częstość ekspresji wśród pacjentów z pcALCL	100% ^b	PTOK 2013, PTD 2017, NCCN 2018b	[5, 6, 11, 46]
Poziom ekspresji antygeny CD30 (odsetek zajętych komórek nowotworowych, zakres)	>75% ^b	PTOK 2013, NCCN 2018b, Edinger 2009	[5, 6, 45, 46]

*Dane estymowane na podstawie przeglądu systematycznego literatury. Autorzy raportu podają informację, że dane odnośnie do zapadalności w raporcie są jedynie szacunkowe.

a) Zapadalność ogółem dla kodu ICD-10 C86.6 (grupa pierwotnie skórnymi T-komórkowe chorób limfoproliferacyjnych CD30+), który obejmuje oprócz pcALCL również *Lymphomatoid papulosis*.

b) W pcALCL w badaniu histopatologicznym skóry stwierdza się rozlany naciek z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję jednego lub kilku antygenów typowych dla limfocytów T, to jest CD2, CD3, CD5. Aby rozpoznać pcALCL >75% komórek nacieku musi wykazywać ekspresję antygeny CD30+.

2.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza CTCL jest złożona i nie do końca poznana [19–21, 23, 24]. Wskazuje się m.in. na wpływ czynników genetycznych, immunologicznych oraz środowiskowych na rozwój choroby. Ponadto w rozwoju MF rozważana jest rola leków (m.in. hydrochlorotiazidu) a także stanu pseudochłoniakowego [5, 6, 11].

Uznaje się, że CTCL (w tym MF i pcALCL) mają swój początek głównie w komórkach T pamięci CD4+CD45RO+, tak zwanych *skin-homing*, wykazujących potencjał do naciekania skóry. Komórki te obserwuje się również w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych (np. w atopowym zapaleniu skóry), co niejednokrotnie stanowi problem diagnostyczny szczególnie w początkowej fazie CTCL [5, 6, 11, 49]. Uznaje się, że nowotworowe limfocyty T w CTCL nie mają najprawdopodobniej pierwotnie autonomicznego potencjału proliferacyjnego (rozrostowego). Klonalny rozrost dojrzałych limfocytów w skórze jest wynikiem utraty nadzoru immunologicznego wywołanego przez wpływ takich czynników, jak mikrośrodowisko, czy obecność poliklonalnych cytotoksycznych limfocytów T CD8+ oraz komórek dendrytycznych [5, 6, 11].

Za proces napływu komórek T do skóry odpowiedzialne są:

- antygen CLA (ang. *cutaneous leucocyte antigen*),
- chemokiny i ich receptory (CCR4, CCR6, CCR10, CCL17, CCL27),
- cytokiny (IL-15, IL-16, IL-17, IL-21, IL-22) [5, 6, 11].

Proliferacja limfocytów T w CTCL związana jest nieodłącznie ze stymulacją antygeny CD28. Natomiast w CTCL z obecnością ekspresji antygeny CD30+ regulacja rozrostu klonalnego jest spowodowana interakcją między antygenem CD30 a ligandem CD30 (CD30L), transformującym czynnikiem wzrostu β (TGF β , ang. *Transforming growth factor β*) oraz jego receptorem, co powoduje występowanie naprzemiennych samoistnych remisji oraz nawrotów choroby [5, 6, 11].

2.4. Czynniki ryzyka

Wśród czynników ryzyka rozwoju CTCL, w tym MF i pcALCL, wyróżnia się:

- występowanie chorób autoimmunologicznych, ciężkiego atopowego zapalenia skóry, łuszczycy, pokrzywki,
- przyjmowanie leków immunosupresyjnych, uprzednią terapię przeciwnowotworową,
- występowanie zakażeń (bakteryjnych, wirusowych),
- czynniki środowiskowe (długotrwałe, zawodowe narażenie na środki chemiczne) [4, 10, 49–51].

2.5. Rozpoznanie

2.5.1. Diagnostyka

Podstawą w rozpoznaniu CTCL jest:

- obraz kliniczny choroby,
- badanie histopatologiczne skóry (niekiedy węzła chłonnego),
- określenie immunofenotypu naciekających limfocytów,
- opcjonalnie badania molekularne [11, 47].

W większości przypadków CTCL wstępna diagnoza ustalana jest przez dermatologa wraz z patomorfologiem. Podstawowym badaniem umożliwiającym rozpoznanie CTCL jest ocena histopatologiczna skóry, sporadycznie uzupełniana histopatologiczną oceną węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu [4–6, 11, 47].

W każdym przypadku podejrzenia CTCL należy wykonać ocenę immunofenotypową nieprawidłowych komórek, w której wykorzystuje się skrawki materiału bioptycznego (ocena immunohistochemiczna) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (ocena immunocytochemiczna). Immunofenotypowanie daje możliwość zaklasyfikowania rozrostów klonalnych do linii limfocytów T (markery pan–T: CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8), B (markery pan–B: CD19, CD20) lub NK (CD16, CD56). W sytuacjach wątpliwych, gdy podstawowy panel badań nie daje jednoznacznego rozpoznania, może być uzupełniany o bardziej specyficzny panel przeciwciał monoklonalnych, badania cytogenetyczne czy też molekularne [4–6, 11, 47]. Rozpoznanie CTCL można uzupełniać również badaniami pomocniczymi (Tabela 8) [11].

Wyniki badania histopatologicznego uzupełnione oceną immunofenotypową z uwzględnieniem kryteriów cytogenetycznych, molekularnych oraz obrazu klinicznego dają możliwość odróżnienia CTCL od pierwotnych chłoniaków skórnych wywodzących się z limfocytów B oraz komórek NK, jak również pozwalają na sklasyfikowanie CTCL na poszczególne podtypy. Aktualny podział CTCL, wg klasyfikacji WHO z 2008 roku zrewidowanej w 2016 roku, przedstawiono w Rozdz. 2.1.1 na Rysunek 1. Charakterystykę histopatologiczną i immunofenotypową CTCL dla podtypów MF i pcALCL przedstawiono poniżej (Tabela 9, Tabela 11, Tabela 10, Tabela 12) [1, 3–5, 11, 13, 14, 52, 53].

Dodatkowo dla MF przedstawiono w Aneksie algorytm ułatwiający rozpoznanie choroby na wczesnych jej etapach, kiedy często dochodzi do błędnego zaklasyfikowania nieswoistych zmian skórnych jako wyprysku, atopowego zapalenia skóry czy łuszczycy zwyczajnej – algorytm obejmujący kryteria kliniczne, histologiczne, immunopatologiczne oraz klonalną rearanżację genów, opracowany przez Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Chłoniaków (ISCL, ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma*, Aneks A Tabela 33) [11].

Tabela 8.
Badania pomocnicze w rozpoznaniu CTCL [11, 47]

Podtyp CTCL/Stan choroby	Badanie pomocne w diagnozie*
Wszyscy pacjenci z CTCL	• morfologia krwi obwodowej
Pacjenci z MF, w sytuacji rozległych zmian skórnych i/lub występowania limfadenopatii, i/lub podejrzenia zajęcia narządów wewnętrznych (nie w MF stadium IA–IIA)	• badania obrazowe: rentgenowskie – RTG, tomografii komputerowej – TK
Pacjenci z CTCL, w sytuacji występowania erythrodermii (złuszczającego zapalenia skóry) lub obecności rozległych zmian skórnych	• immunofenotypowanie krwi obwodowej (kryteria rozpoznania: utrata CD26 na ponad 30% komórek, CD4+ i/lub CD7 na ponad 40% komórek lub T CD4+/T CD8+ minimum 10:1)
Pacjenci z CTCL, w sytuacji podejrzenia zajęcia narządów wewnętrznych	• rozmaz krwi obwodowej oraz badanie cytologiczne (ocena obecności komórek Sézary'ego) • oznaczenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (wysokie we krwi, gdy w przebiegu chłoniaka dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych)
Trudne diagnostyczne przypadki różnicowania dermatoz zapalnych i chłoniaka, szczególnie gdy zgodne rearanżacje monoklonalne występują w więcej niż jednej lokalizacji skórnej	• badanie molekularne rearanżacji genów dla receptora T-komórkowego (TCR, <i>T-cell receptor</i>) metodą polimerazy reakcji łańcuchowej (PCR, <i>polymerase chain reaction</i>) • zalecana ostrożność w interpretacji wyników badania klonalności ze względu na fakt, że monoklonalne rearanżacje TCR mogą występować w zmianach nienowotworowych oraz nie są obecne we wszystkich przypadkach MF

*Potwierdzenie monoklonalności rearanżacji receptorów limfocytów T (TCR, ang. *T-cell receptor*) w pojedynczej biopsji nie wskazuje jednoznacznie na występowanie zmiany o naturze nowotworowej. Klon musi mieć identyczny charakter w kilku lokalizacjach, aby świadczył o nowotworowym charakterze rozrostu (dotyczy to zarówno przypadku, gdy wykonywano ocenę skóry, węzłów chłonnych, jak i krwi obwodowej, jak również przypadku oceny kilku wycinków skóry z różnych zmian u tego samego pacjenta); LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *Lactate dehydrogenase*);

Tabela 9.
Charakterystyka histopatologiczna MF [5, 6, 11]

MF
<ul style="list-style-type: none"> • Stadium wstępne (praemyoticum, MF stadium IA): zmiany histologiczne nie są charakterystyczne i przypominają przewlekły stan zapalny. • Stadium naciekowe (infiltrativum, MF stadium IB–IIA^a): występowanie typowego obrazu, w którym nacieki złożone z małych i średnich limfocytów T o hiperchromatycznych i nieregularnych jądrach (<i>nucleus cerebriformis</i>) układają się podnaskórkowo, a także częściowo wn kają do naskórka (epidermotropizm). Występowanie tzw. ropni Pautriera, czyli śródskórnokowych, gęstych nacieków z atypowych limfocytów T. Komórki chłoniakowe mają fenotyp dojrzałych limfocytów T typu pomocniczego (T helper): CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. Bardzo rzadko obserwuje się przypadki MF o fenotypie CD4-, CD8+. • Stadium guzowate (tumoriforme, MF stadium IIB i wyżej): nacieki z nowotworowych limfocytów są bardziej gęste i obejmują głębokie warstwy skóry, a niekiedy nawet tkankę podskórną. Epidermotropizm może w tym okresie nie występować. W późnych stadiach MF może dochodzić do zanikania cech antygenowych limfocytów T i pojawiania się ekspresji antygeny CD30+.

a) Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się pacjenci od stanu IB.

Tabela 10.
Charakterystyka histopatologiczna pcALCL [5, 6, 11]

pcALCL
<ul style="list-style-type: none"> • Rozlany naciek z limfocytów CD4+, które utraciły ekspresję jednego lub kilku antygenów typowych dla limfocytów T (CD2, CD3, CD5) • >75% komórek nacieku musi wykazywać ekspresję antygeny CD30+ • Ekspresja antygeny CLA na komórkach nowotworowych, przy braku antygeny EMA i ALK

ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego (ang. *Anaplastic lymphoma kinase*); CLA – skórny antygen limfocytarny (ang. *Cutaneous lymphocyte antigen*); EMA – nabłonkowy antygen błonowy (ang. *Epithelial membrane antigen*);

Tabela 11.
Immunofenotyp MF [4]

Podtyp CTCL	pan-T				Koreceptory		Ziarnistości cytotoksyczne		Komórki NK		Inne
	CD3	CD2	CD5	CD7	CD4	CD8	TIA1	granzym B, perforyna	CD56	CD16	CD30+
MF	+	+	+/-	-/+	+	-/+	-	-	-	-	+/-*

*Zgodnie z definicją MF ekspresja antygeny CD30+ nie jest charakterystyczna dla tego podtypu CTCL, jednakże z badań wynika, że u pacjentów z MF ekspresja CD30+ występuje często, chociaż heterogenicznie [54]. CD30+ występuje wśród 30–50% pacjentów z MF i jest najczęściej związana z transformacją wielkokomórkową (LCT) [47].

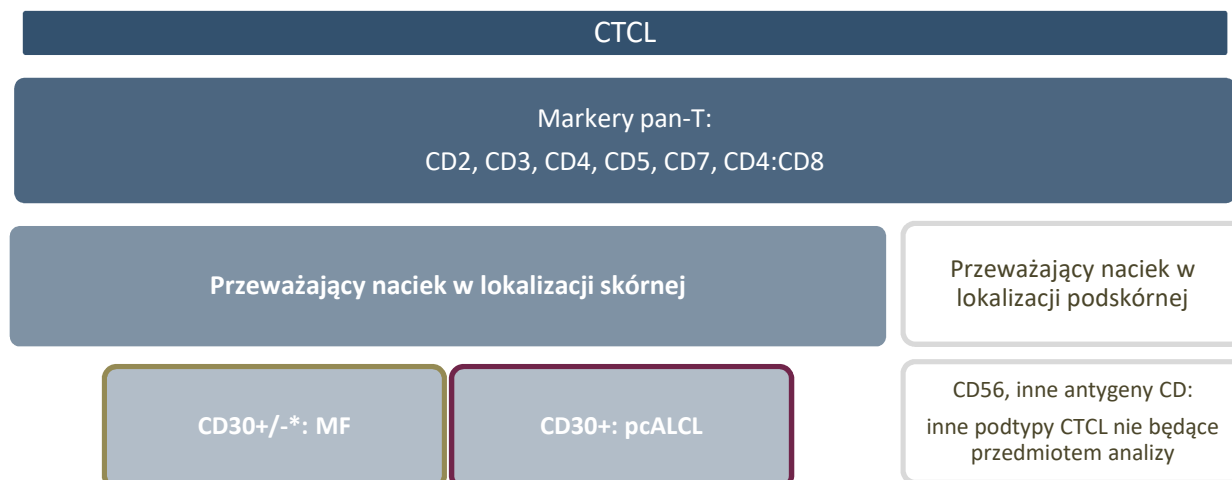
Tabela 12.
Immunofenotyp pcALCL [4]

Podtyp CTCL	pan-T				Koreceptory		Ziarnistości cytotoksyczne		Komórki NK		Inne
	CD3	CD2	CD5	CD7	CD4	CD8	TIA1	granzym B, perforyna	CD56	CD16	CD30+
pcALCL	+	+	+	-	+	-	+	+/-	-	-	+

2.5.2. Ekspresja antygeny CD30

Podstawą rozpoznania CTCL CD30+ (w tym MF i pcALCL) jest badanie histopatologiczne wycinków ze zmian skórnych uzupełnione o badanie immunohistochemiczne [47]. Ocena immunofenotypowa w kierunku antygeny CD30 rutynowo wykonywana jest zatem w przypadku zidentyfikowania nacieku limfocytów T w obrębie naskórka i/lub skóry właściwej. W badaniu wykorzystywane są skrawki materiału bioptycznego (ocena immunohistochemiczna) lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej (ocena immunocytochemiczna) [1]. Wynik oceny immunofenotypowej w kierunku antygeny CD30 daje podstawę do klasyfikacji CTCL na CTCL CD30- oraz CTCL CD30+ (Rysunek 2) [29]. Warunkiem rozpoznania pcALCL jest obecność ekspresji antygeny CD30, natomiast zgodnie z definicją MF ekspresja antygeny CD30 nie jest charakterystyczna dla tego podtypu CTCL [31, 48, 55], jednakże występuje ona u 30–50% pacjentów z MF i jest najczęściej związana z transformacją wielkokomórkową (LCT, ang. *large cell transformation*) [47].

Rysunek 2.
Klasyczny algorytm oceny immunofenotypowej CTCL z dominującą lokalizacją skórną (naskórek i/lub skóra właściwa, wg Campbell 2010) [29]



*Zgodnie z definicją MF ekspresja antygenu CD30+nie jest charakterystyczna dla tego podtypu CTCL, jednakże z badań wynika, że u pacjentów z MF ekspresja CD30+ występuje często, chociaż heterogenicznie [54].

2.6. Ocena zaawansowania choroby

Rozpoznanie CTCL, w tym także w MF i pcALCL¹ uzupełnia się określeniem nasilenia/zaawansowania klinicznego choroby:

- **oceną rozległości zmian skórnych** – reguła dziewiątek Wallace’a i/lub reguła dłoni:
 - zgodnie z regułą „9”: powierzchnia głowy, każdej kończyny górnej to 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia to odpowiednio 18% powierzchni ciała (powierzchnia brzucha to 9%, powierzchnia klatki piersiowej to 9%), powierzchnia każdej kończyny dolnej to odpowiednio 18% powierzchni ciała, powierzchnia krocza to 1% powierzchni ciała,
 - zgodnie z regułą dłoni: powierzchnia dłoni pacjenta to 1% powierzchni jego ciała [5, 6, 11],
- **precyzyjną oceną zaawansowania klinicznego** – klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej wg Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Chłoniaków (ISCL, ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma*), Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka (EORTC, ang. *European Society of Research and Treatment of Cancer*) z 2007 roku oraz TNMB (ang. *Tumor-Nodes-Metastasis-Blood*) z 2010 roku (Tabela 34, Tabela 35) [4–6, 11],
- **kompletną oceną stopnia zaawansowania klinicznego** – klasyfikacja wg skali Ann Arbor, którą stosuje się ogólnie w NHL (w tym w CLCL) w sytuacji zajęcia węzłów chłonnych i/lub innych narządów z uwagi na brak możliwości odróżnienia postaci pierwotnie skórnych od zmian wtórnych w przebiegu chłoniaków układowych na podstawie obrazu klinicznego i wyniku badania histopatologicznego (Tabela 36) [4–6, 56],

¹ Klasyfikacje stosowane w precyzyjnej ocenie zaawansowania klinicznego wykorzystuje się zgodnie z danymi literaturowymi/wytycznymi w MF, ale nie w pcALCL. Niekiedy jednak przedstawia się podział pcALCL wg klasyfikacji zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu CTCL wg ISCL/EORTC (TNMB – osobno dla każdego z ww. wskaźników/cech – nie powstaje finalne zestawienie każdej z cech i podanie stopnia zaawansowania np. IIB, IB).

- **oceną czynników rokowniczych** – kryteria Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, ang. *International Prognostic Index*) dla pacjentów, u których dokonano kompletnej oceny zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor (Tabela 37) [4–6, 56].

Wykorzystanie wskazanych powyżej klasyfikacji lub kryteriów dostarcza szczegółowych informacji na temat choroby już na jej samym początku. Informacje te są kluczowe w doborze odpowiedniej metody terapii, jak również w ocenie skuteczności zastosowanego leczenia [4–6].

2.7. Obraz kliniczny, przebieg choroby, powikłania oraz rokowanie

CTCL, w tym jego podtypy MF i pcALCL, charakteryzuje odmienny przebieg kliniczny i rokowanie w porównaniu do chłoniaków układowych. Całkowite wyleczenie pacjenta z CTCL rzadko jest możliwe [3, 5, 6, 11].

Większość pacjentów z CTCL doświadcza objawów skórnych (wykwity skórne, świąd) od wczesnego stadium choroby. Jednakże klinicznie zmiany te nie są specyficzne i niejednokrotnie mogą być przez długi czas mylone z innymi schorzeniami skóry (m.in. atopowym zapaleniem skóry, łuszczycą czy reakcjami alergicznymi skóry) [10, 11, 49, 57, 58].

W późniejszych stadiach CTCL dochodzi do zajęcia przez zmiany chłoniakowe węzłów chłonnych, krwi, jak również innych organów. W zaawansowanych stadiach choroby obserwuje się występowanie owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych na zmianach skórnych, erytrodermii, powiększenia węzłów chłonnych, jak również uciążliwego świądu skóry czy też bólu, które znacząco wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów [11, 18, 57, 58]. Stosunkowo dobre rokowanie jest obecne w CTCL do stadium IIA, w bardziej zaawansowanej chorobie ryzyko zgonu pacjenta z powodu tego nowotworu ulega znacznemu wzrostowi.

Ziarniniak grzybiasty

Przebieg kliniczny MF charakteryzuje się występowaniem nieswoistych wykwitów skórnych tworzących rozległe nacieki oraz zmiany guzowate z pojawiającymi się w ich obrębie owrzodzeniami w toku rozwoju choroby. Zmiany skórne w MF pojawiają się w 3 etapach:

1. okres wstępny/rumieniowy (stadium *praemycoticum*) – odpowiadający stadium zaawansowania I,
2. okres naciekowy (stadium *infiltrativum*) – odpowiadający stadium zaawansowania IB–IIA,
3. okres guzowaty (stadium *tumoriforme*) – odpowiadający stadium zaawansowania IIB (Rysunek 3) [4–6, 11].

Co istotne, u jednego chorego mogą wystąpić jednocześnie 3 typy zmian skórnych. Objawem towarzyszącym na wszystkich etapach MF jest świąd nasilający się wraz z postępem choroby [5, 6, 11]. Pacjenci z MF w stadium wstępnym/rumieniowym z niespecyficznymi zmianami skórnymi często błędnie otrzymują diagnozę wyprysku, atopowego zapalenia skóry, łuszczycy zwyczajnej. W celu

uniknięcia błędnej diagnozy na tym etapie stosowany jest uprzednio zaprezentowany algorytm ułatwiający rozpoznanie choroby opracowany przez ISCL w 2005 roku (Rozdz.2.5, Tabela 33) [11].

We wczesnych stadiach MF (stadium IA–IIA) choroba obejmuje jedynie lokalizację skórną, natomiast w zaawansowanych stadiach MF (stadium IIB–IV) dochodzi dodatkowo do zajęcia węzłów chłonnych przez nacieki chłoniakowy i/lub zajęcia narządów wewnętrznych. Postęp kliniczny choroby utożsamiany jest zatem z uogólnieniem procesu chłoniakowego, występowaniem rozległych owrzodzeń, wtórnych zakażeń bakteryjnych, erytroderii (stadium III, gdy zmiany obejmują powyżej 80% powierzchni skóry), limfadenopatii, powiększeniem wątroby oraz śledziony, jak również zajęciem szpiku i krwi obwodowej (stadium IV, Rysunek 3) [4–6, 11]. Wnioskowany program lekowy obejmuje pacjentów od stopnia zaawansowania IB.

Obraz kliniczny MF dodatkowo może być zróżnicowany ze względu na występujące jego podtypy: Najczęściej występującymi podtypami MF są:

- MF odmiana folikulotropowa,
- siatkowica pagetoidalna,
- MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej [11].

W przebiegu MF, w zaawansowanych stadiach może dochodzić do transformacji w bardziej agresywne postaci CTCL, których wystąpienie istotnie wpływa na pogorszenie rokowania większości pacjentów (Wykres 6). Agresywne postaci CTCL, do których MF może ulegać transformacji to:

- zespół Sézary'ego (3% przypadków zaawansowanego MF),
- MF z transformacją wielkokomórkową (LCT, ang. *Large cell transformation*), 20–50% przypadków zaawansowanego MF, gdzie transformacja LCT obejmuje zarówno przypadki CD30+, jak również CD30- [5, 6, 24, 59, 60].

Rokowanie chorych na MF zależne jest od:

- wieku pacjenta,
- fazy choroby,
- wystąpienia transformacji,
- obecności ekspresji antygenu CD30+,
- odmiany MF (MF odmiana folikulotropowa – gorsze rokowanie),
- rozległości zmian na skórze,
- zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych (Rysunek 4, Wykres 3, Wykres 4, Wykres 5, Wykres 6) [5, 6, 48, 59–62].

Rokowanie pacjentów z MF w ograniczonym etapie rumieniowo-naciekowym (MF IA, dla którego charakterystyczne jest występowanie zmian skórnych w poniżej 10% powierzchni ciała), jak również w uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym (MF IB, dla którego charakterystyczne jest występowanie zmian skórnych w powyżej 10% powierzchni ciała) jest dobre, odsetki 10-letnich przeżyć są bardzo wysokie – odpowiednio 97–98% i 83%.

Pacjenci z MF w stadium guzowatym (MF od IIB), jak również w stadium narządowym (MF IV) mają znacznie gorsze rokowanie, poniżej 50% chorych przeżywa 10 lat, a odsetki 10-letnich przeżyć wynoszą odpowiednio 42% i jedynie 20% (Wykres 3) [5, 6, 11].

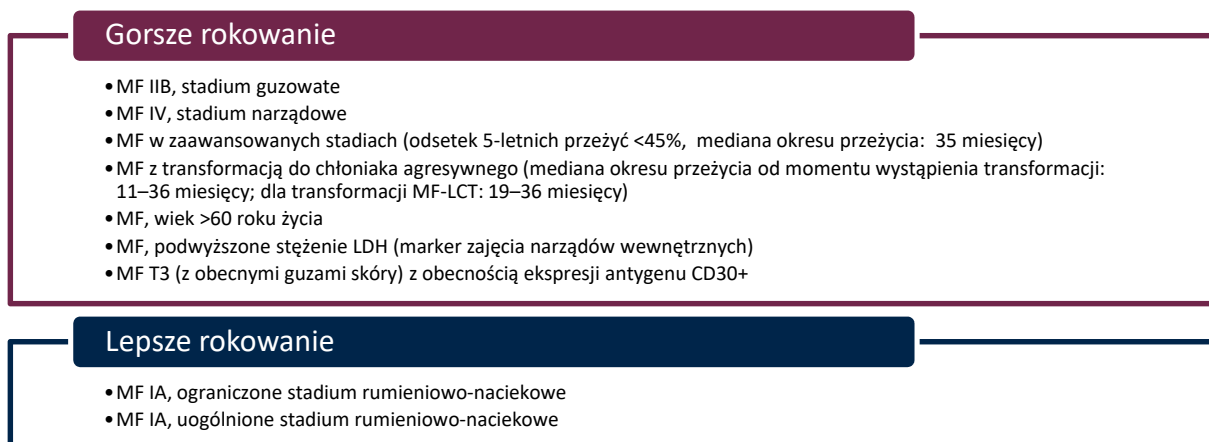
Rokowanie chorych na MF jest gorsze w zaawansowanych stadiach choroby (odsetek 5-letnich przeżyć wynosi poniżej 45%, a mediana okresu przeżycia 35 miesięcy, Wykres 4, Wykres 5). Rokowanie chorych na MF jest gorsze również w momencie wystąpienia transformacji MF do chłoniaka agresywnego i wiąże się ze skróceniem czasu przeżycia chorych – przeżycie chorych na MF od momentu wystąpienia transformacji (zespół Sézary'ego, MF z transformacją LCT) wynosi tylko 11–36 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć dla transformacji MF-LCT wynosi poniżej 20%, a mediana okresu przeżycia jedynie 19–36 mies. (Wykres 6) [1, 3, 32, 55].

Rysunek 3.
Zmiany skórne w MF w zależności od etapu ich występowania wg PTOK 2013/Zalecenia Onkologia Kliniczna 2015 i PTD 2017 [5, 6, 11]



a) Gdy zmiany obejmują >80% powierzchni skóry (erythrodermia, MF stadium III).

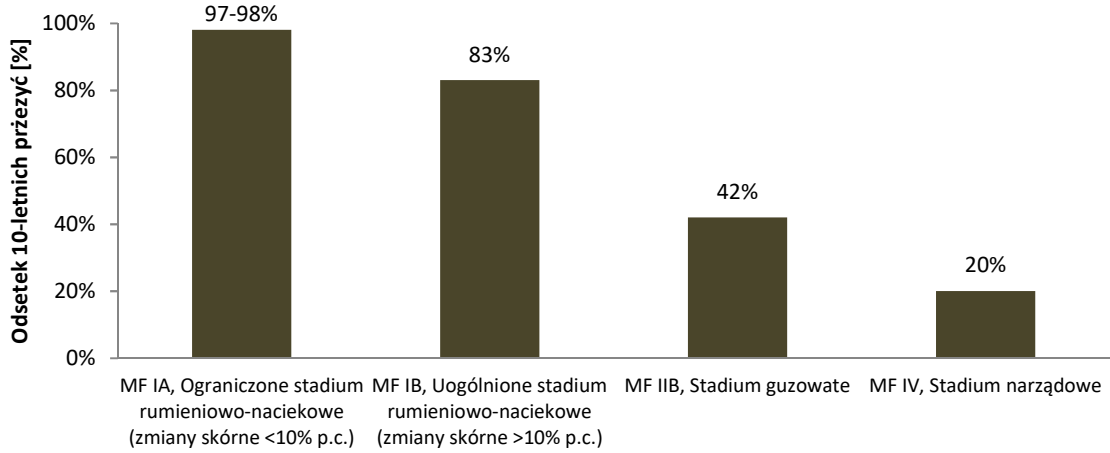
Rysunek 4.
Rokowanie pacjentów z MF (opracowanie na podstawie [5, 6, 48, 60, 61])



LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *Lactate dehydrogenase*); MF-LCT – MF z transformacją wielkokomórkową (ang. *Large cell transformation*)

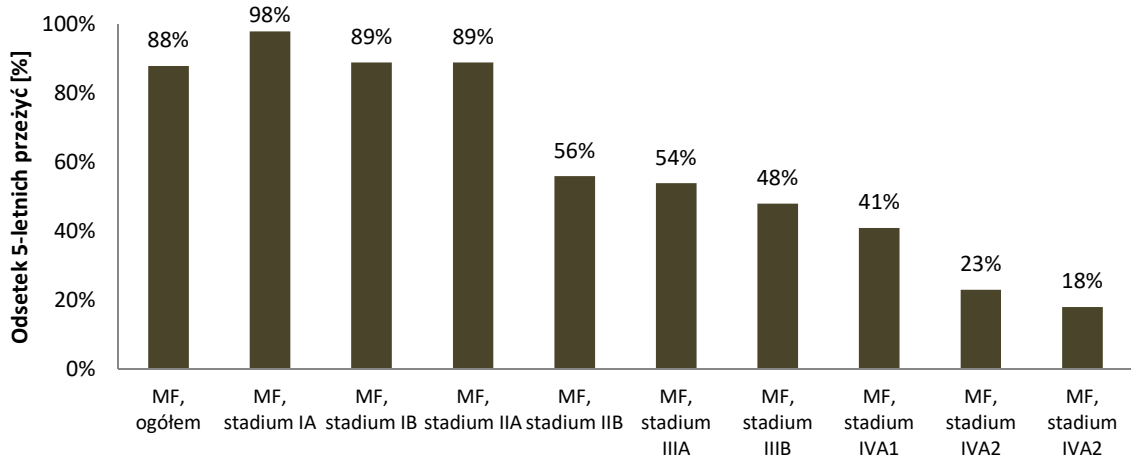
Wykres 3.

Odsetek pacjentów z MF z 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od rozległości nacieku chłoniakowego (2017 rok) [11]



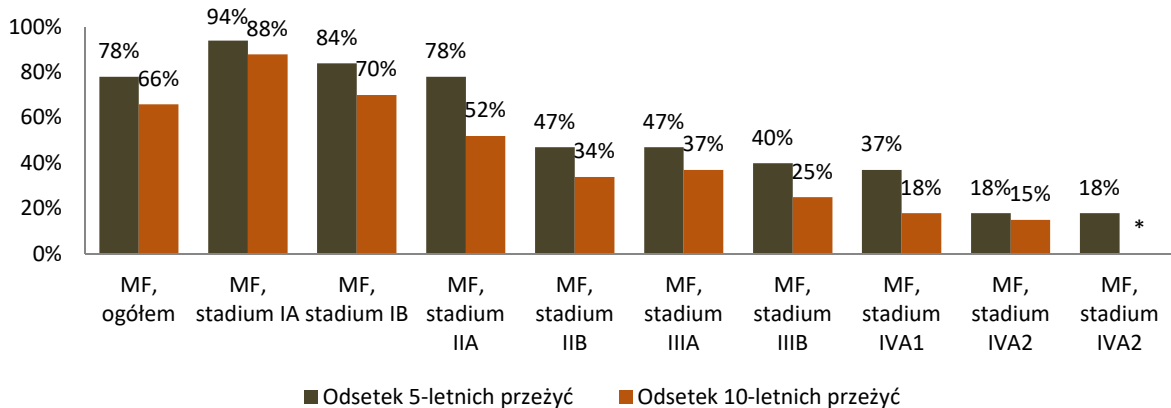
Wykres 4.

Odsetek pacjentów z MF z 5-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od stopnia zaawansowania choroby (2017 rok) [11]



Wykres 5.

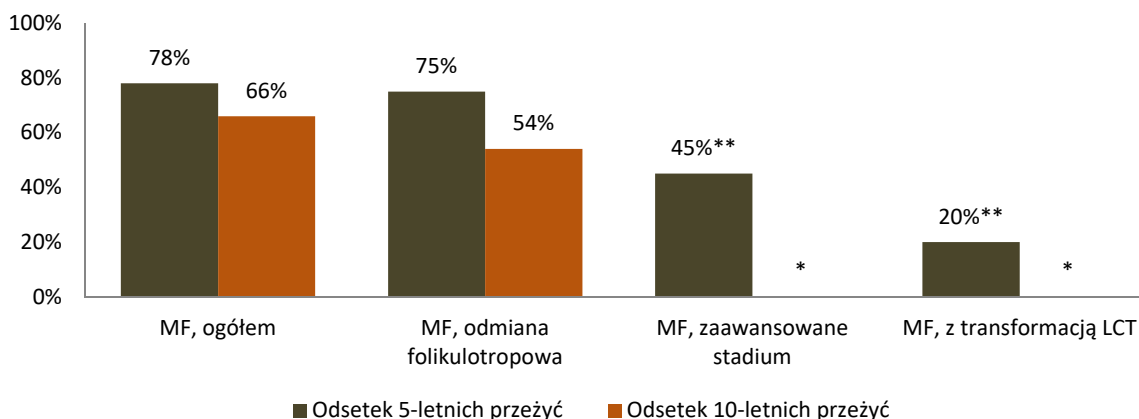
Odsetek pacjentów z MF z 5- i 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od stopnia zaawansowania choroby (2010 rok) [61]



*Nie raportowano.

Wykres 6.

Odsetek pacjentów z MF z 5- i 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od występowania czynników obciążających rokowanie (2010, 2014 rok) [60, 61]



Na wykresie przedstawiono dane z 2010 roku (publikacja Agar 2010), chyba że zaznaczono inaczej.

*Nie raportowano.

**Dane z 2014 roku. Wartość pochodzi z publikacji Pulitzer 2014.

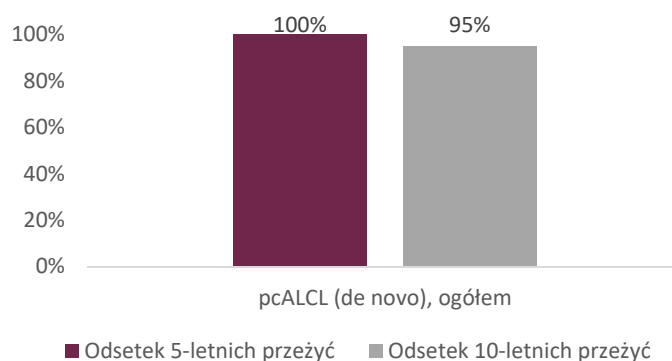
Pierwotny skórnym anaplastyczny chłoniak z dużych komórek T

Kliniczna manifestacja pcALCL obejmuje występowanie pojedynczych (80%) lub mnogich guzów (20%) o średnicy 1–10 cm. Są to nieswoiste zmiany (wykwity skórne, nacieki oraz zmiany guzowate z ewentualnie występującymi na nich owrzodzeniami) obejmujące zazwyczaj skórę klatki piersiowej, twarzy oraz kończyn. W około 1/3 przypadków pcALCL może dochodzić do samoistnego zmniejszania się (inwolucji) pojedynczych guzów, jednakże zmiany skórne występujące dłużej niż 3 miesiące są mniej podatne na ustąpienie. U niewielkiej liczby pacjentów z pcALCL (około 10%) dochodzi do wtórnego zajęcia okolicznych węzłów chłonnych, w takiej sytuacji konieczne jest wykluczenie wtórnego zajęcia skóry i węzłów chłonnych przez układową postać chłoniaka z dużych komórek anaplastycznego (ALCL, ang. *anaplastic large cell lymphoma*), chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*) lub transformację MF CD30+ [4–6, 11, 63]. Transformacja pcALCL do układowych postaci chłoniaków występuje w przypadku około 14 % pacjentów z pcALCL i wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [63].

U pacjentów z pcALCL nawroty choroby odnotowuje się w przypadku 40% pacjentów. Większość nawrotów manifestuje się skórnym (84%), pozostałe systemowo (16%). Pacjenci z pcALCL zatem odpowiadają na leczenie, jednakże w przebiegu choroby występują trudności z utrzymaniem długotrwałej odpowiedzi na zastosowane leczenie [63]. Rokowanie pacjentów z pcALCL (*de novo*) jest zwykle dobre (pomimo niekorzystnego i niepokojącego obrazu histopatologicznego, jak również wysokiego wskaźnika nawrotów występujących u około 40% pacjentów. 5-letnie przeżycie osiągają wszyscy pacjenci, natomiast 10-letnie przeżycie osiąga ponad 90% chorych na pcALCL (Wykres 7) [4–6, 11, 63].

Wykres 7.

Odsetek pacjentów z pcALCL z 5- i 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z pcALCL (2017 rok) [11]



2.8. Wpływ na jakość życia

CTCL, w tym MF i pcALCL, jako nowotwór złośliwy stanowi zagrożenie dla życia pacjenta, a także w znaczny sposób obniża jego jakość (Rysunek 5) [64–68]. Ugólnnienie procesu nowotworowego z zajęciem wielonarządowym, erythrodermią prowadzi do szybkiego zgonu, średni czas przeżycia chorych z transformacją wielokomórkową w przebiegu MF nie przekracza 2 lat [3]. W badaniu ALCANZA obejmującym populację uprzednio leczonych pacjentów z MF/pcALCL (mediana obserwacji: 22,9 mies.) zmarło około 25% pacjentów badania [54].

Z uwagi na bardzo silną manifestację skórnią w postaci licznych zmian rumieniowo-żółtawych, naciekowych, sinoczerwonych guzów z tendencją do tworzenia masywnych owrzodzeń choroba bardzo szybko prowadzi do poczucia braku samoakceptacji przez chorych i wycofania się przez nich z funkcjonowania w otoczeniu. Ogółem jakość życia pacjentów z CTCL jest niższa wśród pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą, jak również wśród pacjentów u których CTCL ma charakter agresywny [66, 67, 69].

Okolo 70–90% pacjentów z CTCL doświadcza świądu, który dla prawie 50% stanowi często bądź zawsze problem w codziennym funkcjonowaniu. Częstość występowania świądu jest większa u pacjentów w zaawansowanym stadium CTCL (Tabela 13) [69, 70].

Badania wskazują również, że około 40% pacjentów z CTCL doświadcza bólu, a dla 13% pacjentów z CTCL ból jest trochę lub bardzo odczuwalny. Pacjenci poza świądem doświadczają utraty włosów oraz innych problemów skórnych (sączenia, zakażenia skóry, intensywnej suchości skóry, łuszczenia się, występowania cienkiej i wrażliwej skóry), dodatkowo bolesności skóry oraz mięśni powodujących zaburzenia snu, poruszania się, jak również trudności z funkcjonowaniem dłoni. Wymienione objawy wpływają w oczywisty sposób na fizyczne funkcjonowanie, ale stanowią również obciążenie psychiczne oraz wywierają negatywny efekt na życie osobiste, społeczne i zawodowe pacjentów. [66, 67].

Pacjenci w związku z chorobą zmuszeni są do zmniejszenia swojego czasu pracy (Rozdz. 2.2) lub rezygnacji z pracy (odejście na emeryturę) w miarę postępu choroby [66–68]. Widoczność zmian skórnych powoduje ponadto poczucie ograniczenia i prowadzi do zwiększonego, w stosunku do osób

zdrowych, zakrywania skóry. Bolesność i wrażliwość skóry wpływa również na codzienne czynności i stanowi istotną barierę w normalnym funkcjonowaniu, wynikającą z oszpecenia ciała i związaną z nim stygmatyzacją społeczną. Nie bez znaczenia jest również emocjonalny ciężar życia z widoczną, oszpecającą chorobą, prowadzącą ostatecznie do zgonu. Ponadto wskazuje się na dużą rolę opiekuńczą rodziny w opiece nad chorymi z CTCL. Opiekunowie są dla chorych dostawcami i koordynatorami pomocy i opieki. CTCL obciąża psychicznie zarówno pacjentów jak ich opiekunów [66–68, 71].

Rysunek 5.
Strefy życia zaburzone przez CTCL

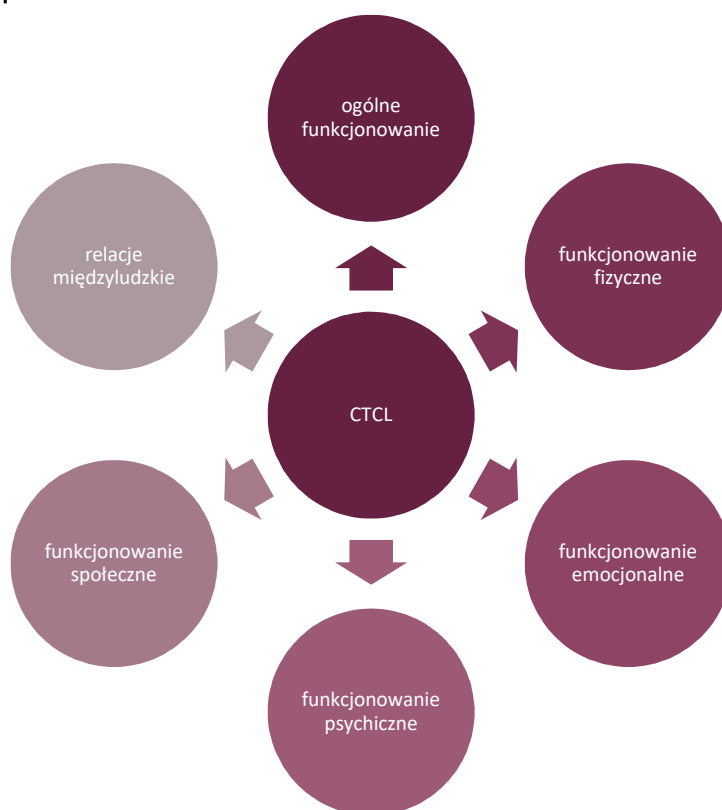


Tabela 13.
Częstość występowania świądu wśród pacjentów z CTCL [69, 70]

Populacja pacjentów	Częstość występowania świądu [%]	Źródło
CTCL ogółem	66%	Vij 2012 [70]
	88%	Wright 2013 [69]
Wczesne stadium CTCL	62%	Vij 2012 [70]
Późne/zaawansowane stadium CTCL (stadium IIB–IVB)	83%	Vij 2012 [70]
MF	61%	Vij 2012 [70]

2.8.1. Badanie jakości życia polskich pacjentów z CTCL oraz wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie

Na przełomie 2018/2019 roku przeprowadzone zostało badanie, którego celem była ocena wpływu CTCL na jakość życia oraz codzienne funkcjonowanie chorych. Badanie, którego hasłem przewodnim jest „Chłoniaki, których nie znamy. Problem, którego nie widzimy” to pierwsze w Polsce opracowanie w całości poświęcone pacjentom z CTCL. Ambasadorkami zostały Panie prof. dr hab. n. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło oraz dr n. med. Hanna Ciepluch, które jednocześnie aktywnie zaangażowały się we współtworzenie części eksploracyjnej analizy. Badanie znalazło poparcie Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG), Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) oraz Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (GUMED). Od strony pacjenckiej, badaniu patronowały Stowarzyszenie Przyjaciół Chorych na Chłoniaki „Przebiśnięg”, Stowarzyszenie Wspierające Chorych na Chłoniaki „Sowie Oczy”, Instytut Praw Pacjenta i Edukacji Zdrowotnej, Krajowego Forum na rzecz terapii chorób rzadkich „Orphan” oraz Federacja Pacjentów Polskich. Szerokie wsparcie ze strony Stowarzyszeń Pacjentów odzwierciedliło istotę problemu i potrzebę dokonania oceny w tej domenie życia chorych, jaką jest jego jakość. Patronat medialny objęły portale poświęcone tematyce hematologicznej i onkologicznej, t.j. www.zwrotnikraka.pl oraz www.hematoonkologia.pl.

Kryteria włączenia do badania spełnili następujący pacjenci:

- z MF lub SS:
 - leczeni w ramach programu lekowego (PL) B.66,
 - którzy zakończyli leczenie w PL B.66,
 - którzy nie zakwalifikowali się do PL B.66, ale z medycznego punktu widzenia terapia BX była u nich uzasadniona,
- pcALCL lub z innymi podtypami CTCL:
- pacjenci z ww. wskazaniami doświadczeni przez chorobę, tj. etap terapii polegającej wyłącznie na terapii miejscowej i fototerapii mają już za sobą,
- lekarze leczący osobiście zakwalifikowanych do badania pacjentów.

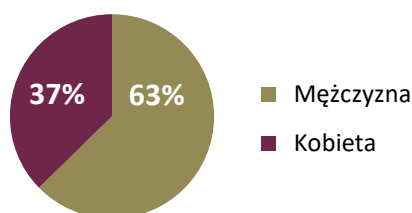
Badanie jakości życia polskich pacjentów z CTCL zostało przeprowadzone w 2 etapach, które szczegółowo zostały opisane poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Metodyka badania jakości życia polskich pacjentów z CTCL [72]

Etap badania	Opis metodyki
1. etap – część eksploracyjna (listopad–grudzień 2018)	Seria wywiadów pogłębionych z 2 lekarzami i 2 pacjentami, której celem było stworzenie ankiety, która obejmując najistotniejsze z punktu widzenia pacjenta kwestie, pozwoliłaby na zobrazowanie jakości życia chorych z CTCL.
2. etap – część ilościowa (styczeń–marzec 2019)	Wykorzystanie kwestionariuszy (dla pacjentów i lekarzy) powstałych w ramach części eksploracyjnej oraz standardowo stosowanego w chorobach dermatologicznych kwestionariusza Skindex-29, w ramach tej części kwestionariusze wypełniane były samodzielnie przez pacjentów z CTCL oraz ich lekarzy (próba zrealizowana: pacjenci – 67 kwestionariuszy, lekarze – 20 kwestionariuszy).

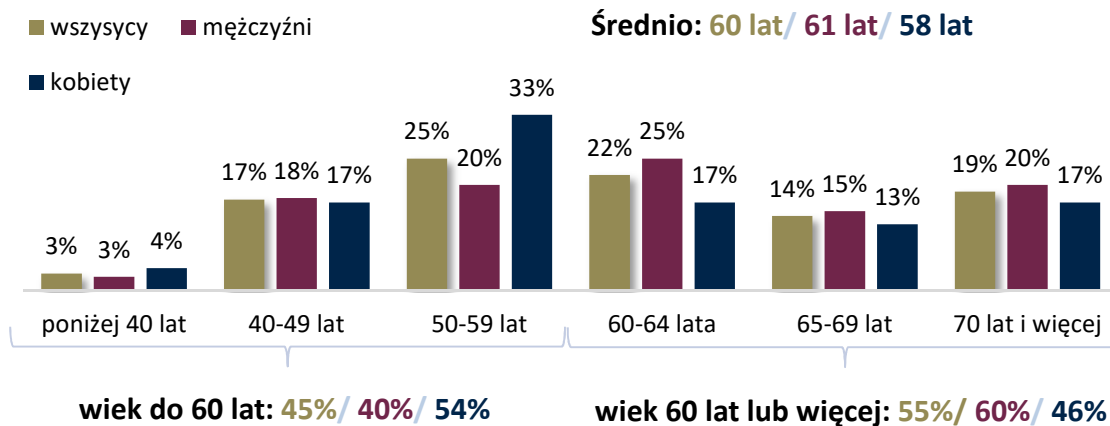
Większość badanych pacjentów z CTCL (63%) to mężczyźni (Wykres 8), zazwyczaj nieco starsi niż kobiety (przeciętny mężczyzna z CTCL ma 61 lat, a kobieta 58 lat, Wykres 9). Co piąty pacjent z CTCL (22% badanych) zmaga się ze swoją chorobą samotnie. Pozostali mogą liczyć na wsparcie swojego partnera(ki) – 64% pacjentów lub dzieci – 24% pacjentów (Wykres 10). Około jedna trzecia badanych (34%) oceniła swoją sytuację finansową jako niezadowolającą (Wykres 11). Warto podkreślić, że szacunki lekarzy dotyczące płci i wieku pacjentów z CTCL są zbliżone z deklaracjami samych pacjentów.

Wykres 8.
Płeć pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



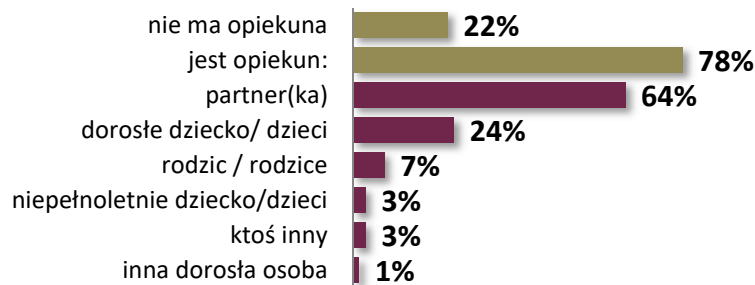
Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów.

Wykres 9.
Wiek pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



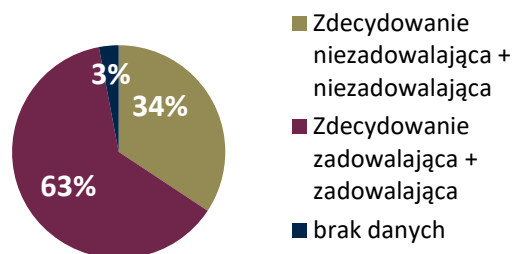
Pokazano odsetek pacjentów, n = 64 pacjentów

Wykres 10.
Opiekun pacjenta z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów, możliwość wielu odpowiedzi (opiekun – pomaga w codziennych czynnościach, w procesie leczenia).

Wykres 11.
Ocena sytuacji finansowej pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów.

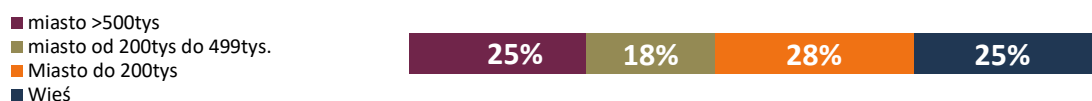
Jedna czwarta pacjentów z CTCL (25%) ma wykształcenie wyższe – jest to poziom zbliżony do całej populacji w Polsce (Wykres 12). Tylko 25% pacjentów z CTCL mieszka na wsi, co jest odsetkiem znacznie niższym niż w populacji Polski (40% wg GUS 2018, Wykres 13). Średnia długość trwania choroby w badaniu to około 7 lat (Wykres 14).

Wykres 12.
Wykształcenie pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



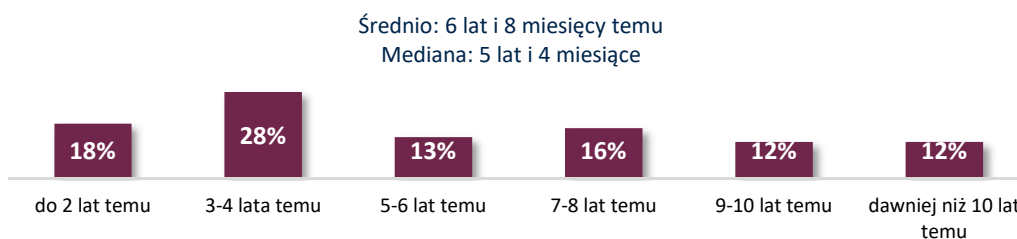
Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów.

Wykres 13.
Wielkość miejscowości zamieszkania pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów.

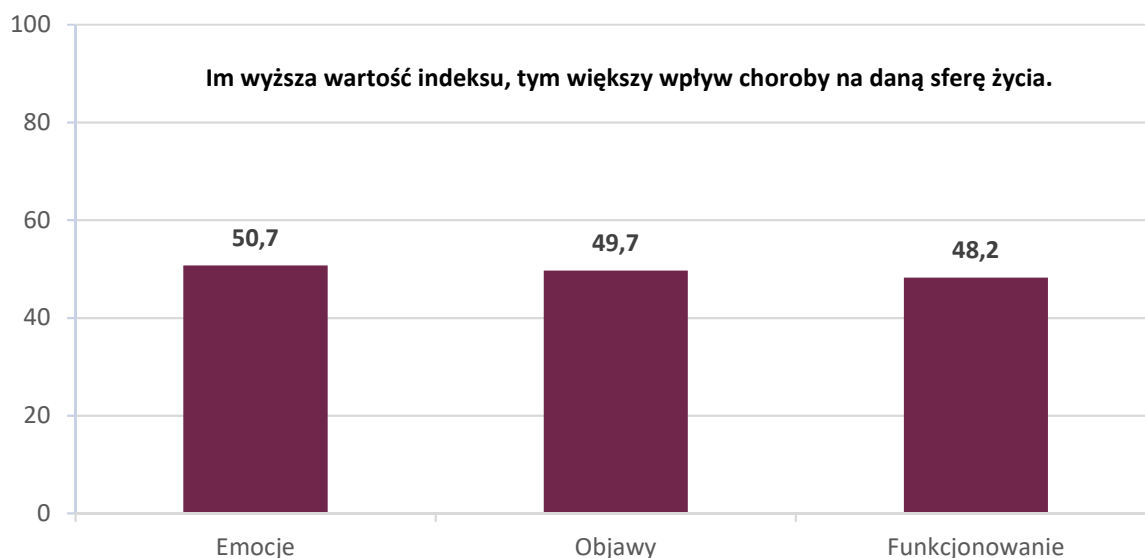
Wykres 14.
Od jak dawna pacjent z CTCL choruje – moment wystąpienia po raz pierwszy objawów choroby wg kwestionariuszy pacjenckich [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów.

Wyniki badania z wykorzystaniem skali Skindex-29 wskazują na średni wpływ CTCL na każdą z trzech analizowanych sfer życia (Wykres 15). Najwyższe wyniki uzyskano w zakresie odczuwania wrażliwości skóry oraz świądu skóry. Z innych aspektów – wyraźnie zaznaczona była obawa pacjentów, o to, że ich problem dermatologiczny może się pogorszyć (lęk przed progresją).

Wykres 15.
Wartość (pkt) indeksu Skindex-29 [72]



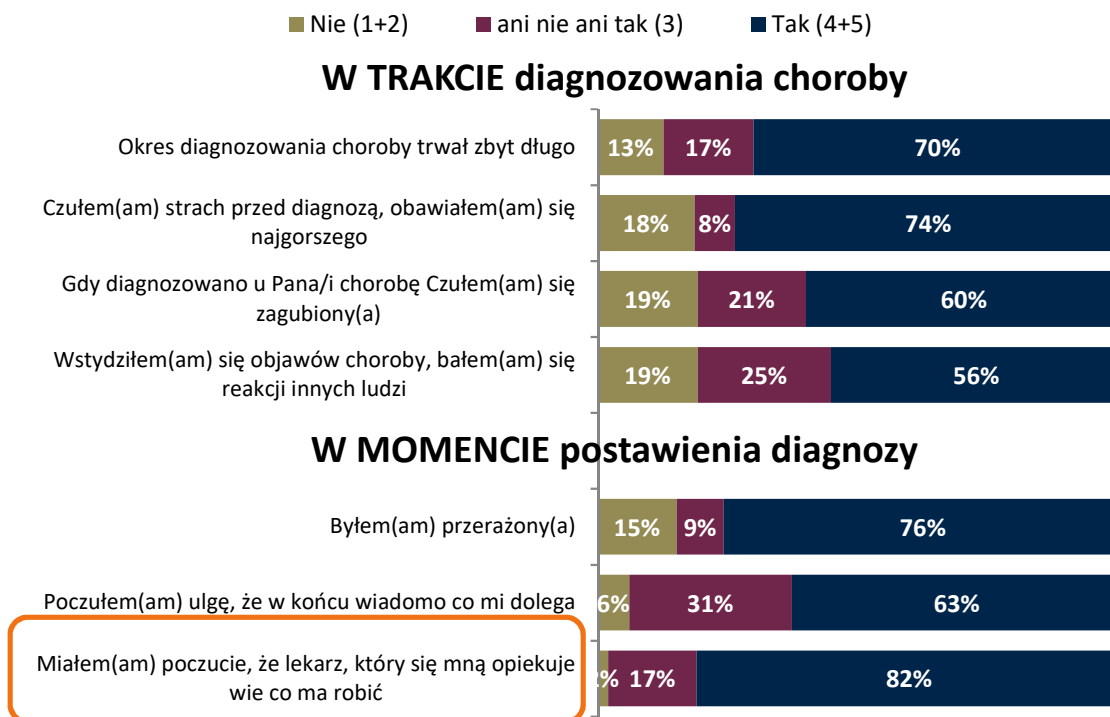
Pokazano średnią wartość, n = 65 pacjentów. Skala wyników – od 0 (nigdy) do 100 pkt. (cały czas).

Na podstawie przeprowadzonych w badaniu kwestionariuszy powstałych w ramach części eksploracyjnej badania możliwe było określenie wpływu długości okresu diagnostyki CTCL na odczucia chorych, ponadto ogólnego wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie, na sferę fizyczną, emocjonalną i zawodową jak również na samodzielność pacjentów z CTCL.

Wyniki badania odnośnie do okresu diagnostyki wskazują, że proces diagnostyczny jest utrudniony ze względu na niespecyficzność objawów choroby i samą biologię choroby. Wykazano długi średni czas od pierwszych objawów do diagnozy – 2 lata 9 miesięcy (według odpowiedzi pacjentów), z czego 29% pacjentów diagnozowanych jest dłużej niż 2 lata. W proces diagnostyczny zaangażowanych jest średnio

3 lekarzy, u 25% badanych aż 5 lekarzy lub więcej. Przedłużający się czas diagnostyki negatywnie wpływa na stan psychiczny pacjentów (Wykres 16).

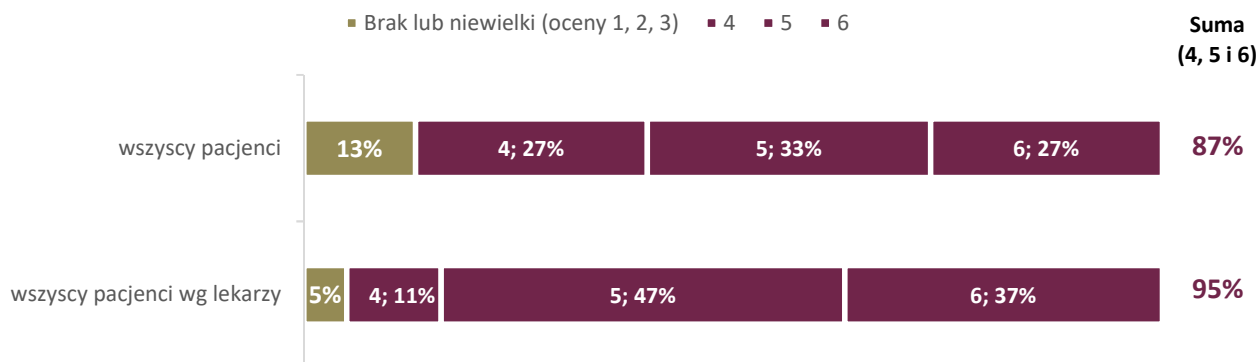
Wykres 16.
Długi okres diagnostyki – odczucia pacjentów [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 62–66 pacjentów. Ocena na skali od 1 do 5, 1- Zdecydowanie nie, a 5 – Zdecydowanie tak.

Wyniki badania odnośnie do ogólnego wpływu choroby na codzienne życie pacjentów z CTCL wskazują na jej duże oddziaływanie. **Aż 87% pacjentów z CTCL (9 na 10 pacjentów) ocenia, że wpływ choroby na ich codzienne życie jest co najmniej dość duży. Natomiast 60% pacjentów uważa, że choroba oddziałuje na ich życie w dużym lub bardzo dużym stopniu.** Wpływ CTCL na życie codzienne chorych w jeszcze większym stopniu dostrzegają lekarze (Wykres 17).

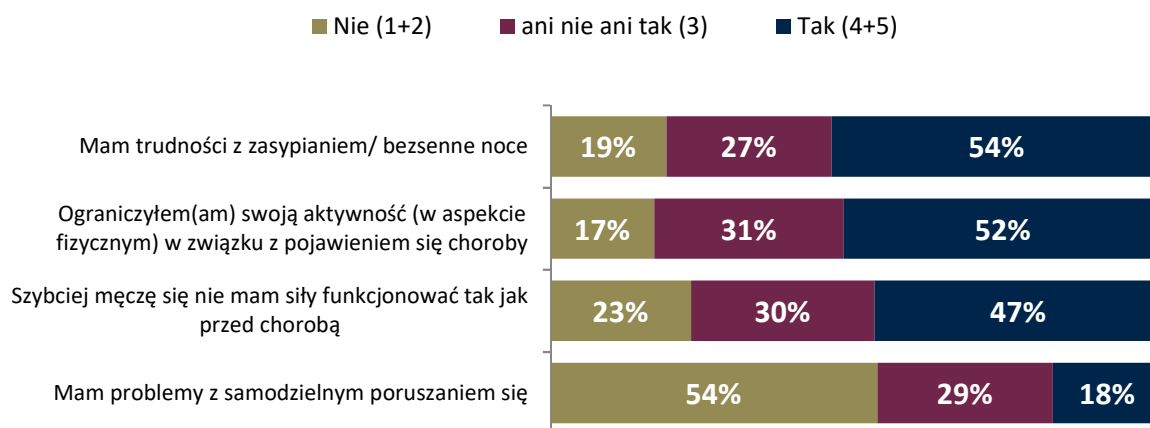
Wykres 17.
Wpływ choroby na codzienne życie pacjentów z CTCL – ogólnie [72]



Pokazano odsetek pacjentów/lekarzy, n = 67 pacjentów/19 lekarzy. Ocena na skali od 1 do 6, 1 – Brak jakiegokolwiek wpływu, a 6 – Bardzo duży wpływ.

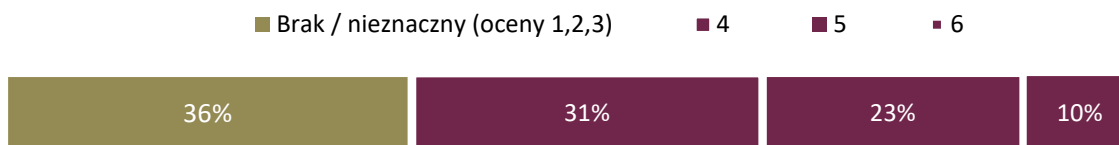
Wyniki badania odnośnie do wpływu choroby na sferę fizyczną oraz samodzielność pacjentów z CTCL wskazują na znaczny wpływ choroby na sferę fizyczną chorych (poziom podobny do ogólnego wpływu choroby na codzienne życie pacjentów z CTCL). Co drugi pacjent doświadcza trudności z zasypianiem (54%), ogranicza swoją aktywność fizyczną w związku z chorobą (52%) lub szybciej męczy się i nie ma siły funkcjonować tak jak przed chorobą (47%). Co piąty pacjent (18%) ma problemy z samodzielnym poruszaniem się (zależny od stadium choroby, Wykres 18). Ponadto 58% badanych przyznało, że CTCL ma wpływ na ich samodzielność (Wykres 19).

Wykres 18.
Sprawność fizyczna pacjentów z CTCL [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 62–65 pacjentów. Ocena na skali od 1 do 5, 1 – Zdecydowanie się nie zgadzam, a 5 – Zdecydowanie się zgadzam.

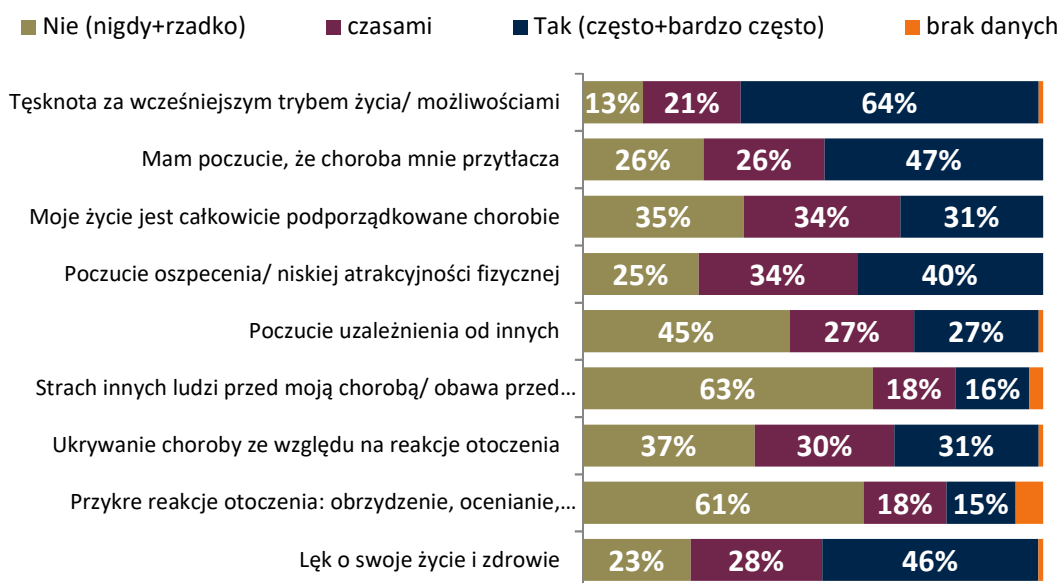
Wykres 19.
Skala wpływu choroby na samodzielność [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 39 pacjentów. Ocena na skali od 1 do 6, 1– Brak jakiegokolwiek wpływu, a 6 – Bardzo duży wpływ.

Wyniki badania wskazują na znaczny wpływ choroby na sferę emocjonalną chorych. Co drugi badany mówi o poczuciu przytłoczenia chorobą oraz obawach o swoje życie i zdrowie (odpowiednio 48% i 46% badanych), a co trzeci (31%) o całkowitym podporządkowaniu życia chorobie. Często jest też tęsknota za wcześniejszym trybem życia (64%). Ponadto, 40% pacjentów doświadczało emocjonalnego wpływu oszpecenia ciała. Co czwarty pacjent (27%) mówi o poczuciu uzależnienia od innych. Dodatkowo, co trzeci pacjent (31%) ukrywa chorobę ze względu na reakcje otoczenia, a co 6 (15–16%) mówi wprost o przykrych reakcjach takich jak obrzydzenie, ocenianie czy strach przed zarażeniem (Wykres 20).

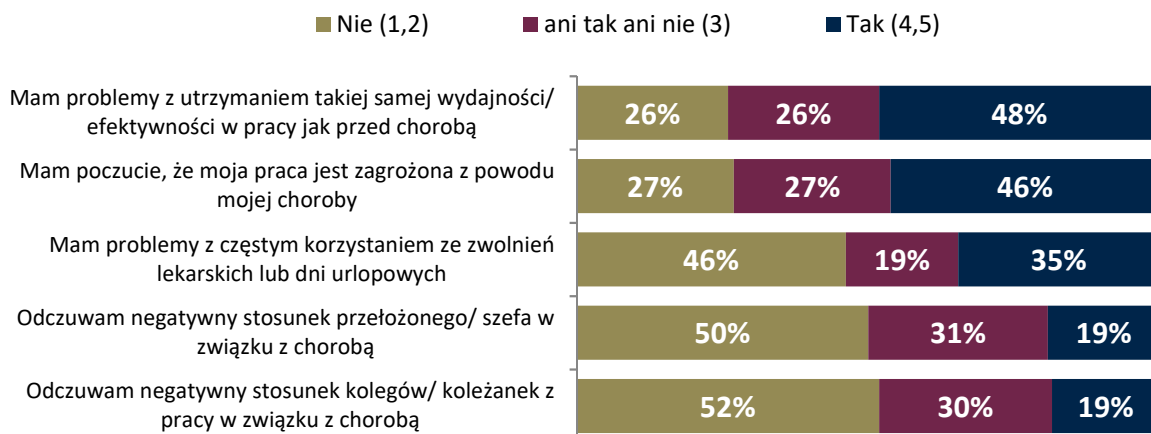
Wykres 20.
Postawy, emocje i relacje społeczne pacjentów z CTCL [72]



Pokazano odsetek pacjentów, n = 63–67 pacjentów.

Wyniki badania odnośnie do wpływu choroby na sferę zawodową pacjentów z CTCL wskazują, że co czwarty chory (25% spośród wszystkich odpowiedzi) stwierdził, że CTCL wprowadził istotne zmiany w ich życiu zawodowym, tj. spowodował zaprzestanie pracy, zmianę warunków pracy. Spośród tych badanych 67% stwierdziło zmianę w zarobkach, w tym aż 46% przyznało, że ich zarobki zmalały o połowę lub bardziej. Chorzy mają problem z utrzymaniem wydajności w pracy i częstym korzystaniem ze zwolnień lekarskich lub dni urlopowych. Co piąty chory odczuwa negatywny stosunek przełożonego lub kolegów w związku z chorobą. Co drugi chory ma poczucie, że jego praca jest zagrożona z powodu choroby (Wykres 21).

Wykres 21.
Wpływ choroby na pracę zawodową u pacjentów z CTCL [72]

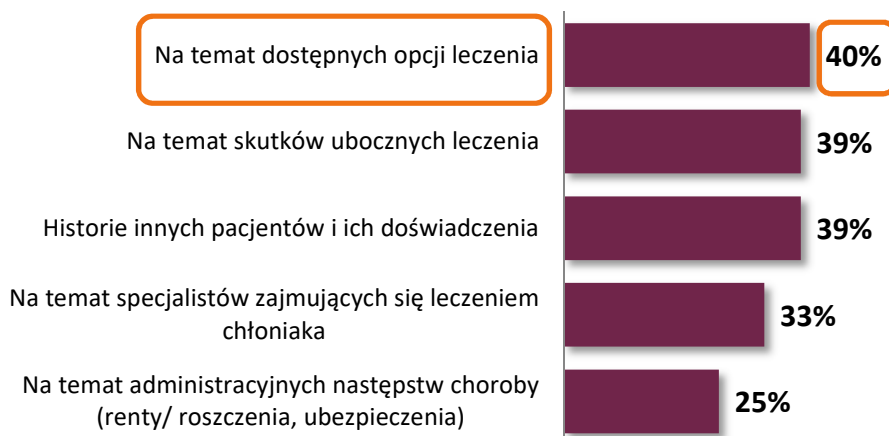


Pokazano odsetek pacjentów, n = 26–27 pacjentów pracujących zawodowo. Ocena na skali od 1 do 5, gdzie 1 – Zdecydowanie nie, a 5 – Zdecydowanie tak.

Tematy, które najbardziej interesują pacjentów z CTCL właściwie nie zmieniają się na przestrzeni lat: pierwsza czwórka w momencie postawienia diagnozy i pierwsza czwórka aktualnie wyglądają identycznie (Wykres 22, Wykres 23). Pacjenci potrzebują bez względu na etap choroby informacji o: dostępnych opcjach leczenia, o skutkach ubocznych leczenia, historii innych pacjentów oraz informacji o specjalistach zajmujących się leczeniem chłoniaka (te dwa ostatnie tematy wymieniane nieco częściej w momencie diagnozy).

Wykres 22.
Informacje, których brakowało pacjentom z CTCL w momencie postawienia diagnozy wg kwestionariuszy pacjenckich [72]

W MOMENCIE POSTAWIENIA DIAGNOZY

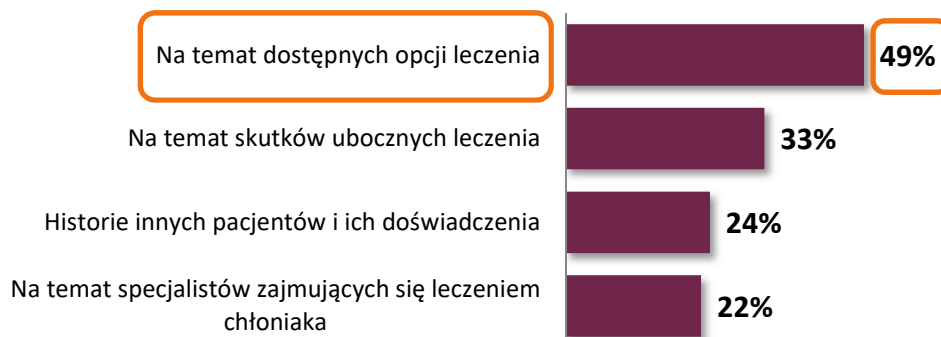


Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów, możliwe wiele odpowiedzi, dane >20%.

Wykres 23.

Informacje, których brakuje pacjentom z CTCL aktualnie (lub chcialiby je pogłębić) wg kwestionariuszy pacjenckich [72]

AKTUALNIE



Pokazano odsetek pacjentów, n = 67 pacjentów, możliwe wiele odpowiedzi, dane >20%.

Podsumowanie

CTCL jest nowotworem złośliwym, manifestującym się w pierwszej kolejności na skórze, aczkolwiek jest to choroba z kręgu dermatologii, onkologii i hematologii. W okresie od listopada 2018 roku do marca 2019 roku przeprowadzono badanie jakości życia pacjentów z CTCL stanowiące pierwszą próbę kompleksowego opisanie jakości życia polskich chorych na CTCL.

Przeprowadzone badanie nakreśliło szereg istotnych kwestii odnośnie do jakości życia polskich chorych na CTCL. W związku z mało specyficznym obrazem klinicznym i biologią samej choroby istnieją trudności diagnostyczne w początkowym okresie CTCL (długi proces diagnostyczny, co wiąże się z obciążeniem psychicznym dla pacjenta). Dodatkowo wykazano wpływ choroby na każdą płaszczyznę jakości życia chorych: fizyczną, emocjonalną i zawodową. Co istotne, pomimo znacznego wpływu CTCL na jakość życia chorych, występują trudności w jego uchwyceniu za pomocą standardowych kwestionariuszy ze względu na zarówno onkologiczną/hematologiczną jak i dermatologiczną naturę nowotworu. Standardowo stosowany w chorobach dermatologicznych kwestionariusz Skindex-29 nie pozwala na uchwycenie realnego stopnia obciążenia chorobą (nie uwzględnia komponenty onkologicznej choroby). Warto też dodać, że w swojej najnowszej rekomendacji finansowej dla BV agencja NICE oraz eksperci biorący udział w procesie oceny także zwrócili uwagę, Skindex-29 nie jest optymalnym narzędziem do obrazowania jakości życia w CTCL [99]. Wyniki ankiet ułożonych we współpracy z pacjentami i lekarzami powstałych w ramach części eksploracyjnej badania wykazują znacznie większy wpływ choroby na jakość życia pacjentów z CTCL niż kwestionariusz Skindex-29.

2.9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

2.9.1. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

2.9.1.1. Skuteczność terapii

W ocenie skuteczności terapii pacjentów z CTCL stosuje się punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie. Najważniejszymi parametrami stosowanymi w określeniu odpowiedzi na leczenie w CTCL są:

- odsetek długotrwałych, obiektywnych odpowiedzi (ORR trwająca co najmniej 4 miesiące (ORR4, ang. *objective global response lasting ≥4 months*)),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. *objective global response*),
- całkowita remisja (CR, ang. *complete remission*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR, ang. *duration of response*) [17, 54].

W ocenie skuteczności terapii CTCL stosuje się także punkty końcowe związane z czasem, które informują o momencie wystąpienia interesującego z punktu widzenia terapii zdarzenia:

- EFS (ang. *event-free survival*) – przeżycie wolne od zdarzeń, czas od randomizacji do wystąpienia choroby odpornej, nawrotu choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny,
- PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji choroby, czas od randomizacji do wystąpienia progresji lub nawrotu choroby [17, 54].
- OS (ang. *overall survival*) ma mniejsze znaczenie w CTCL, ze względu na charakterystyczny dla tego wskazania stosunkowo długi czas przeżycia, wykraczający poza najczęściej spotykane ramy czasowe badań klinicznych. Podstawowym celem terapii jest zatem uzyskanie utrzymujących się odpowiedzi na leczenie i zredukowanie objawów świadu, wtórnych infekcji, ograniczenie oszpecenia, a także poprawa jakości życia pacjentów [71].

Szczegółowe kryteria oceny progresji, remisji zmian skórnych, jak również odpowiedzi na leczenie w CTCL według narzędzia mSWAT (ang. *modified Severity Weighted Assessment Tool*) przedstawiono poniżej (Tabela 15, Tabela 16) [5, 6].

Szczególnie istotnym parametrem w ocenie skuteczności leczenia pacjentów z CTCL jest ORR4, definiowany jako odsetek pacjentów z długotrwałą (trwającą minimum 4 miesiące), obiektywną odpowiedzią na leczenie. W ocenie ORR4 poza stanem skóry wg kryteriów mSWAT uwzględniana jest również ocena trzech niezależnych ekspertów (dermatologa, radiologa, patologa / patomorfologa) odnośnie do stanu otrzymanych próbek (zdjęć skóry, ocena mSWAT / wyników radiologicznych węzłów chłonnych i narządów wewnętrznych / próbek krwi w celu wykrycia komórek Sézary'ego). ORR4 pozwala uchwycić czas trwania odpowiedzi na leczenie badanym produktem leczniczym, na który w minimalnym stopniu wpływają inne terapie. Ponadto ORR4 łączy w sobie dwa klinicznie istotne aspekty oceny skuteczności leczenia – odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź oraz bardzo istotny w przebiegu CTCL – czas trwania tej odpowiedzi [54, 73]. Wiele leków stosowanych w terapii

CTCL powoduje wprawdzie uzyskanie standardowego punktu końcowego tj. odpowiedzi na leczenie (ORR), która jednak jest dość szybko tracona, czego ORR już nie ukazuje. ORR4, w przeciwieństwie do ORR, pozwala ocenić nie tylko sam fakt uzyskania, ale i utrzymania odpowiedzi na leczenie. Parametr ten ma ponadto kluczowe znaczenie w ocenie terapii chłoniaków skórných, w których interpretacja przeżycia wolnego od progresji (PFS) jest utrudniona z uwagi na fakt, że objawowi pacjenci z CTCL często otrzymują kolejne terapie przed spełnieniem kryteriów protokołu dla progresji choroby. Natomiast ocena odpowiedzi na leczenie (ORR4) umożliwia na zaprezentowanie odpowiedzi niezaburzonej przez kolejno podejmowane terapie.

Tabela 15.
Kryteria mSWAT i ocena progresji/remisji zmian skórných (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała) [5, 6, 11, 54].

Region ciała	BSA w obrębie regionu (%)	Ocena zmian skórných		
		Zmiany rumieniowe*	Zmiany naciekowe**	Guzy***
Głowa	7	–	–	–
Szyja	2	–	–	–
Tułów – przód	13	–	–	–
Ramiona	8	–	–	–
Przedramiona	6	–	–	–
Ręce	5	–	–	–
Tułów – tył	13	–	–	–
Pośladki	5	–	–	–
Uda	19	–	–	–
Podudzia	14	–	–	–
Stopy	7	–	–	–
Pachwiny	1	–	–	–
Suma zmian w kolumnie (%BSA)	100	A	B	C
Współczynnik	ND	x 1	x 2	x 4
Suma zmian (% BSA) x współczynnik	ND	A x 1	B x 2	C x 4

*Zmiana rumieniowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która nie jest w istotny sposób uniesiona i twarda. Należy odnotować również nadmierną poikilodermię.

**Zmiana naciekowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Możliwa obecność strupów, owrzodzeń, poikilodemii.

***Guz oznacza zmianę litą o średnicy ≥ 1 cm wrastającą w głąb skóry i/lub wyrastającą ponad jej poziom. W przypadku erytrodemii należy uwzględnić tylko kolumny dotyczące zmian rumieniowych i naciekowych.

Współczynnik mSWAT oznacza sumę wartości poszczególnych kolumn z ostatniego wiersza: $mSWAT = [(A \times 1) + (B \times 2) + (C \times 4)]$, max. wynik = 400; %BSA – procent powierzchni ciała (ang. *body surface area*); ND – nie dotyczy.

Tabela 16.
Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu chorego według kryteriów mSWAT [5, 6, 11].

Definicja	Odpowiedź
Całkowita remisja (CR, ang. <i>complete remission</i>)	100-procentowe ustąpienie zmian skórných*
Częściowa odpowiedź (PR, ang. <i>partial response</i>)	Ustąpienie zmian skórných w 50–99% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)

Definicja	Odpowiedź
Stabilizacja choroby (SDi, ang. <i>stable disease</i>)	Ustąpienie zmian skórnych <50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)
Progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>)**	Pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT lub nowe guzy (T3) u pacjentów w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry), lub utrata odpowiedzi na leczenie: u pacjentów z CR lub PR, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż nadir plus 50% wartości wyjściowej
Nawrót	Jakiegokolwiek zmiany u pacjenta z CR

*Biopsja skóry nie jest wymagana. Biopsja skóry z badaniem histopatologicznym jest konieczna w przypadku wątpliwości co do ustąpienia zmiany (rumień przetrwały, przebarwienie nie w przebiegu aktywnej choroby) – jeśli histopatologicznie sugestia lub podejrzenie MF/SS, to należy ocenić jako odpowiedź częściową (PR); **Dowolne z kryteriów, które pojawi się jako pierwsze.

2.9.1.2. Bezpieczeństwo terapii

Ocena bezpieczeństwa terapii CTCL obejmuje najczęściej następujące punkty końcowe:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [74, 75].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Aktualnie najnowsza opublikowana wersja kryteriów to kryteria NCI CTCAE v4.3 [75].

2.9.1.3. Jakość życia pacjentów

W związku z brakiem specyficznych instrumentów oceny jakości życia dla pacjentów z CTCL, w celu określenia wpływu CTCL na jakość życia chorych stosuje się kwestionariusze stosowane w ocenie chorób dermatologicznych, onkologicznych, a także kwestionariusze ogólne [64–66, 69, 76–85]. Narzędzia oceny jakości życia stosowane w badaniach klinicznych dla CTCL (w tym MF, pcALCL) to:

- narzędzia dermatologiczne:
 - kwestionariusz oceny jakości życia chorób dermatologicznych Skindex-29,
- narzędzia onkologiczne:
 - kwestionariusz oceny jakości życia FACT-G (FACT-G, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*),

- narzędzia ogólne:
 - kwestionariusz europejski oceny jakości życia EQ-5D-3L (EQ-5D-3L, ang. *Euro-Quality of Life Questionnaire 5 Dimension 3 Level Version*) [64–66, 69, 76–85].

Opis skal oceny jakości życia dla pacjentów z CTCL oraz ich interpretację opisano w Aneksie (Aneks B.1, B.2) [64–66, 69, 76–85].

2.9.2. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjenta

Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), definiowane jako czas od momentu randomizacji pacjenta lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, uważane jest za „złoty standard” i najważniejszy punkt końcowy w badaniach klinicznych oceniających terapie nowotworów złośliwych. Coraz częściej jednak (np. z przyczyn praktycznych, takich jak długi czas przeżycia i konieczność wieloletniego oczekiwania na dojrzałe dane) pierwszorzędownymi punktami końcowymi badań klinicznych nad terapiami przeciwnowotworowymi są punkty końcowe związane z odpowiedzią na leczenie (np. ORR) lub z przeżyciem wolnym od progresji (PFS). Ze względu na charakterystyczny dla CTCL stosunkowo długi czas przeżycia, wykraczający poza najczęściej spotykane ramy czasowe badań klinicznych, przeżycie całkowite ma mniejsze znaczenie a podstawowym celem terapii jest uzyskanie utrzymujących się odpowiedzi na leczenie i zredukowanie objawów takich jak świąd, wtórne infekcje czy ograniczenie oszpecenia. Specyfika CTCL związana jest także z następującymi po sobie okresami krótkotrwałych odpowiedzi i nawrotów, przez co punkty opisujące sytuację w jednym momencie terapii (np. ORR) nie odzwierciedlają właściwie stanu chorych. Kluczowym aspektem w ocenie skuteczności terapii jest zatem poprawa jakości życia, zahamowanie postępu choroby poprzez uzyskanie odpowiedzi na leczenie (nie zaburzonej przez wpływ kolejno stosowanych terapii) oraz jej utrzymanie. Biorąc pod uwagę stosunkowo długie przeżycie oraz to, że w trakcie trwania choroby po kolejnych progresjach stosuje się różne terapie, bardzo trudno jest wykazać wpływ konkretnej z nich na wydłużenie OS. Ze względu na specyfikę choroby, punktami końcowymi w CTCL uznanymi za akceptowalne przez EMA (w oparciu o rekomendacje EORTC/ISCL) są długotrwała odpowiedź na leczenie (ORR4) uzupełniona wynikiem PFS. EMA przyjęła, że to właśnie te dwa punkty końcowe dostarczają najlepszej i pełnej informacji o skuteczności terapii CTCL [17, 71, 86].

2.10. Metody leczenia

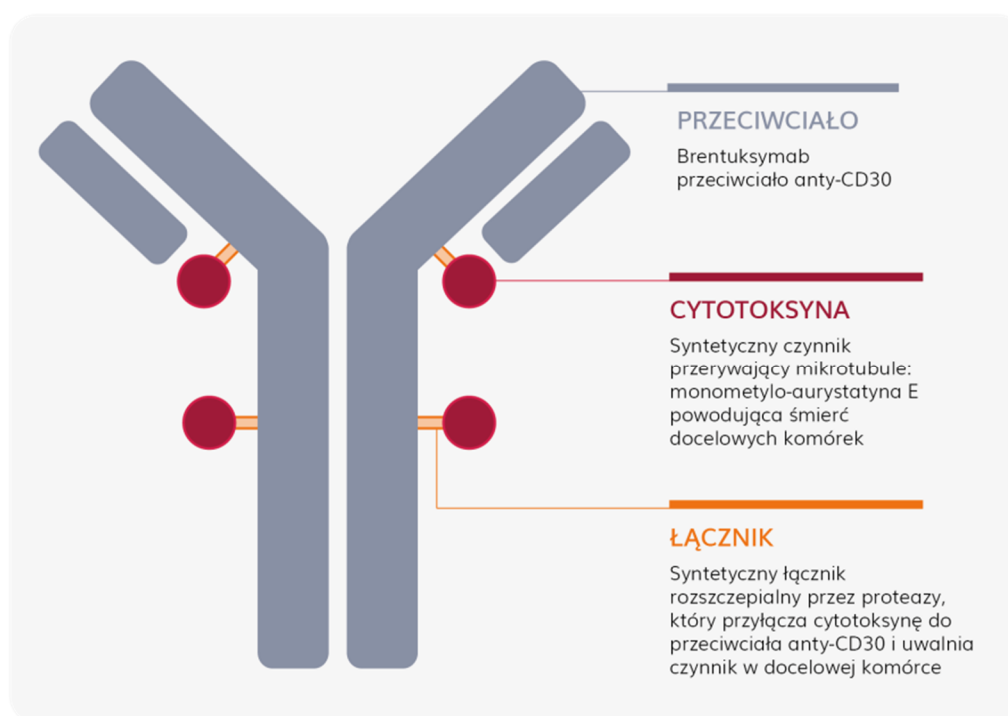
Terapia CTCL uzależniona jest od jego podtypu, jak również zaawansowania choroby. Możliwe opcje terapeutyczne w zależności od podtypu CTCL obejmują leczenie miejscowe, fototerapię, a w bardziej zaawansowanych stadiach leczenie systemowe. W poniższych tabelach, (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19) przedstawiono wszystkie dostępne opcje terapeutyczne w CTCL, bez uszeregowania ich w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej i aktualną praktykę kliniczną. Te aspekty zostały natomiast omówione w dalszych częściach analizy (Rozdz. odpowiednio 3 i 5).

Brentuksymab vedotin (BV) jest lekiem nowej generacji, zarejestrowanym do stosowania w terapii CTCL. Jest to koniugat przeciwciała i leku (ADC, ang. *Antibody drug conjugate*), który transportuje lek przeciwnowotworowy (cytotoksynę) powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. BV to rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 (IgG1) kowalencyjnie związana z lekiem – aurystatyną E jednometylowaną (MMAE, ang. *Monomethyl auristatin E*) działająca na mikrotubule (Rysunek 6). Dane przedkliniczne sugerują, że aktywność biologiczna BV wynika z procesu wielostopniowego. Działanie BV obejmuje następujące etapy:

1. wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek oraz zapoczątkowanie internalizacji kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej,
2. uwalnianie pojedynczej substancji czynnej MMAE (cytotoksyny) w obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny,
3. rozerwanie sieci mikrotubuli w obrębie komórki poprzez związanie MMAE (cytotoksyny) z tubuliną,
4. indukowanie zatrzymania cyklu komórkowego,
5. wywołanie apoptozy (śmierci) komórek nowotworowych z ekspresją CD30 (Rysunek 7) [31, 87].

Mechanizm działania BV skierowany przeciwko antygenom CD30, stała ekspresja CD30 w przebiegu CTCL CD30+ oraz zakresy terapeutyczne, jak również dane kliniczne dla nowotworów CD30+ po kilku terapiach dają biologiczne uzasadnienie dla wykorzystania BV w terapii pacjentów z CTCL CD30+, u których uprzednio zastosowano co najmniej jedno leczenie systemowe. [31].

Rysunek 6.
Budowa BV (opracowanie na podstawie [31, 87])



Rysunek 7.
Mechanizm działania BV (opracowanie na podstawie [31, 87])

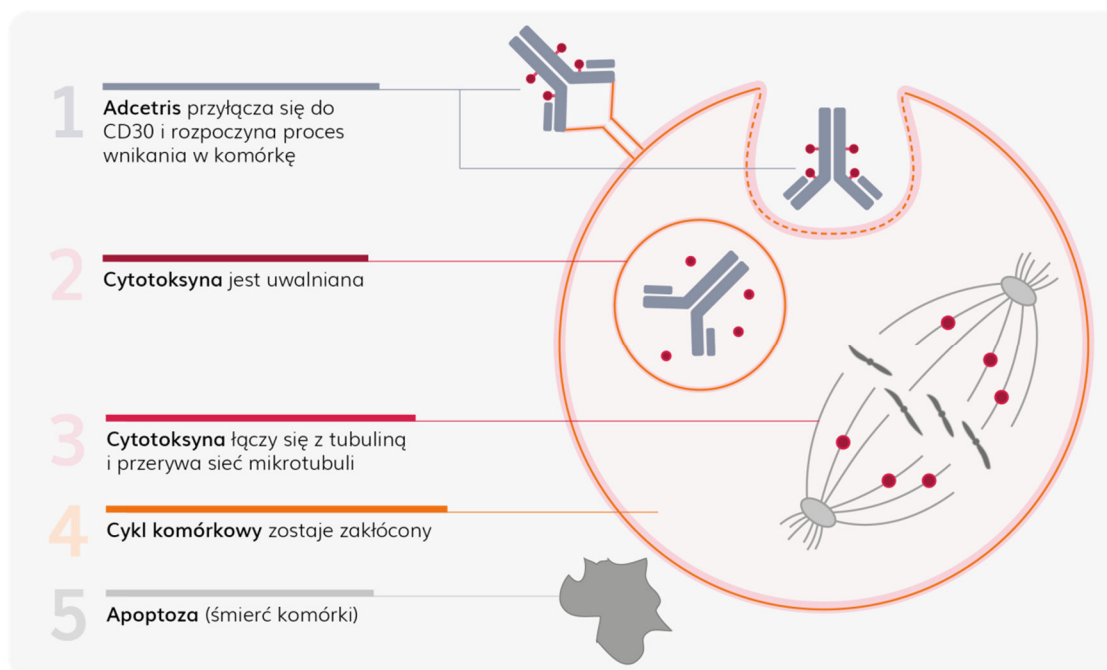


Tabela 17.
Terapia miejscowa CTCL [5, 6, 88]

Metoda terapii	Charakterystyka
Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)	Związki wykazujące działanie przeciwzapalne, przeciwświądowe (np. betametazon, mometazon, klobetazol)
Miejscowa chemioterapia	Leki cytotoksyczne o działaniu alkilującym (karmustyna, mechlorektamina), powodujące tworzenie się wiązań chemicznych z grupami amidowymi, karboksylowymi, sulfhydryłowymi i fosforanowymi prowadzące do zmian w strukturze DNA, RNA i innych komórek, a w konsekwencji do śmierci komórki
Radioterapia (RTH)	Terapia polegająca na wykorzystaniu promieniowania jonizującego (napromienianie promieniami X) do celów leczniczych
Radioterapia (TSEB, ang. <i>Total skin electron beam therapy</i>)	Terapia polegająca na wykorzystaniu napromienianie elektronami całego ciała do celów leczniczych
Wycięcie chirurgiczne	Usunięcie zmian chorobowych z wykorzystaniem ingerencji chirurgicznej

Tabela 18.
Metody fototerapii UV stosowane w leczeniu CTCL [5, 6, 88]

Metoda fototerapii	Charakterystyka
Fototerapia UVA	
UVA	Fototerapia szerokim spektrum UVA (320–400 nm)
Fototerapia UVB	
Wąskopasmowa UVB (NB-UVB, ang. <i>narrow-band</i>)	Fototerapia wąskim spectrum UVB (311 nm)
Szerokopasmowa UVB (BB-UVB, ang. <i>broad-band</i>)	Fototerapia szerokim spektrum UVB (300–320 nm)

Metoda fototerapii	Charakterystyka
Fotokemioterapia UVA	
PUVA (ang. <i>Psolaren-UVA</i>)	Terapia z zastosowaniem doustnych lub miejscowych psolarenów (tj. substancji fotouczulających: 5-metoksypsolaren, 8-metoksypsolaren) odpowiednio w dawce 1,2–1,4 mg/kg i 0,6–0,8 mg/kg masy ciała podawanych 1–2h przed fototerapią z zakresu UVA (320–400 nm)

Tabela 19.
Terapia systemowa CTCL [5, 6, 88, 89]

Lek/Grupa leków	Charakterystyka
Klasyczne leki systemowe	
Metotreksat (MTX)	Lek przeciwnowotworowy i immunosupresyjny, wykazujący działanie przeciwzapalne, antymetabolit, będący antagonistą kwasu foliowego, hamujący aktywność reduktazy dihydrofolianowej katalizującej przemianę dihydrofolianu w tetrahydrofolian
Beksaroten (BX)	Lek z grupy retinoidów, selektywnie wiążący się i aktywujący trzy typy receptorów retinoidowych (RXR): α , β , γ , wykazujący działanie przeciwnowotworowe
Interferon alfa (IFN-alfa)	Lek o działaniu immunomodulującym, cytostatycznym i cytotoksycznym, cytokina o budowie glikoproteiny występująca na leukocytach
Denileukin diftitoks	Lek o działaniu przeciwnowotworowym, interleukina-2 (IL-2) połączona z toksyną błoniczą
Inhibitory deacetylaz histonów (HDACi): Worinostat, Depsipeptydy	Leki posiadające miejsce aktywne deacetylazy histonowej, działające jako chelator dla obecnych w miejscu aktywnym jonów cynku (oddziaływanie z domeną katalityczną HDAC). Leki blokują deacetylazę histonów (enzym) powodując akumulację acetylowanych histonów i białek, włączając w to czynniki transkrypcyjne kluczowe w ekspresji genów niezbędnych do wywołania różnicowania komórki (dochodzi do zwiększenia acetylacji histonów, utworzenia chromatyny o bardziej otwartej konfiguracji i przywrócenia ekspresji nieprawidłowo wyciszonych genów, które są istotne dla funkcjonowania komórki).
Chlorambucyl (CLB)	Lek przeciwnowotworowy o działaniu alkilującym, powodujący tworzenie się wiązań chemicznych z grupami amidowymi, karboksylowymi, sulfhydrylowymi i fosforanowymi prowadzący do zmian w strukturze DNA, RNA i innych komórek, a w konsekwencji do śmierci komórki
Cyklofosfamid	Lek przeciwnowotworowy o działaniu alkilującym, powodujący tworzenie się wiązań chemicznych z grupami amidowymi, karboksylowymi, sulfhydrylowymi i fosforanowymi prowadzący do zmian w strukturze DNA, RNA i innych komórek, a w konsekwencji do śmierci komórki
Gemcytabina (GEM)	Lek przeciwnowotworowy o działaniu antymetabolitu wbudowujący się w miejsce prawidłowych metabolitów syntezy kwasów nukleinowych oraz konkurencyjnie przyłączający się do miejsc regulatorowych układów enzymatycznych biorących udział w syntezie DNA i RNA
Etopozyd (ETO)	Lek przeciwnowotworowy, pochodna podofilotoksyny, inhibitor topoizomerazy II powodujący zablokowanie syntezy DNA
Dokсорubicyna (DOX)	Lek przeciwnowotworowy, antybiotyk antracyklinowy wbudowujący się w strukturę DNA, inhibitor topoizomerazy I i II, generujący wolne rodniki, powodujący uszkodzenia DNA i innych struktur komórkowych
Schemat CHOP	Schemat chemioterapii składający się z cyklofosfamidu, dokсорubicyny, winkrystyny i prednizonu, wykazujący działanie przeciwnowotworowe oraz przeciwzapalne, przeciwświądowe wynajające z działania poszczególnych składowych schematu
Leki biologiczne	
Brentuksymab vedotin (BV)	Przeciwciało anti-CD30

3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

3.1. Ziarniniak grzybiasty

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentów z MF zidentyfikowano i włączono do analizy 10 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii tej choroby (Tabela 20, Rysunek 8, Aneks C.1).

Tabela 20.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MF

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2013	[5]
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2017	[6, 11]
Stanowisko (konsensus) polskich ekspertów	Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+	2018	[47]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2018	[9]
European Organization for Research and Treatment of Cancer – Cutaneous Lymphoma Task Force (EORTC-CLTF)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ziarniniaku grzybiastym i zespole Sézary'ego (MF/SS)	2017	[18]
London Cancer (LC)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ziarniniaku grzybiastym i zespole Sézary'ego (MF/SS)	2014 (aktualizacja 2015)	[90]
London Cancer Alliance (LCA)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w ziarniniaku grzybiastym i zespole Sézary'ego (MF/SS)	2014	[91]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach (w tym CTCL)	2018	[52]
American Academy of Dermatology (AAD)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w ziarniniaku grzybiastym i zespole Sézary'ego (MF/SS)	2014	[25, 26]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2018	[46]

Wytyczne praktyki klinicznej nie obejmują podziału na pacjentów z lub bez obecności ekspresji antygenu CD30. Zalecenia opracowywano dla wszystkich chorych z MF.

Terapia MF we wczesnych stadiach choroby (stopień IA–IIA) prowadzona jest przez lekarzy dermatologów i obejmuje leczenie miejscowe (glikokortykosteroidy lub chemioterapia, np. miejscowo podawana karmustyna), fototerapię oraz radioterapię, a w sytuacji ich nieskuteczności terapię systemową ewentualnie w skojarzeniu z terapią miejscową.

Leczenie pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą obejmuje zastosowanie terapii sytemowych i fototerapii. Wykazano, że u chorych w stadium zaawansowania IIB–IVB chemioterapia nie prowadzi

do wydłużenia przeżycia pacjentów, dlatego powinna stanowić ewentualną opcję tzw. ostatniego wyboru (Rysunek 8).

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi, w I linii leczenia MF zaleca się zastosowanie fototerapii, MTX, IFN- α lub beksarotenu (aczkolwiek trzeba pamiętać, że nie jest on obecnie zarejestrowany ani refundowany w Polsce w terapii I linii MF). W ramach drugiej linii zaleca się wskazywany w najnowszych wytycznych (EORTC-CTLF 2017, AHS 2018, NCCN 2018) brentuksymabu vedotin (BV). Można zastosować metotreksat, a także leczenie beksarotenem. Ewentualnie dopuszcza się leki o innym mechanizmie działania, aktualnie trudno dostępne w Polsce – denileukin difitoks czy inhibitory deacetylazy histonowej (HDACi) – worinostat, romidepsyna lub depsipeptyd albo alemtuzumab lub pembrolizumab.

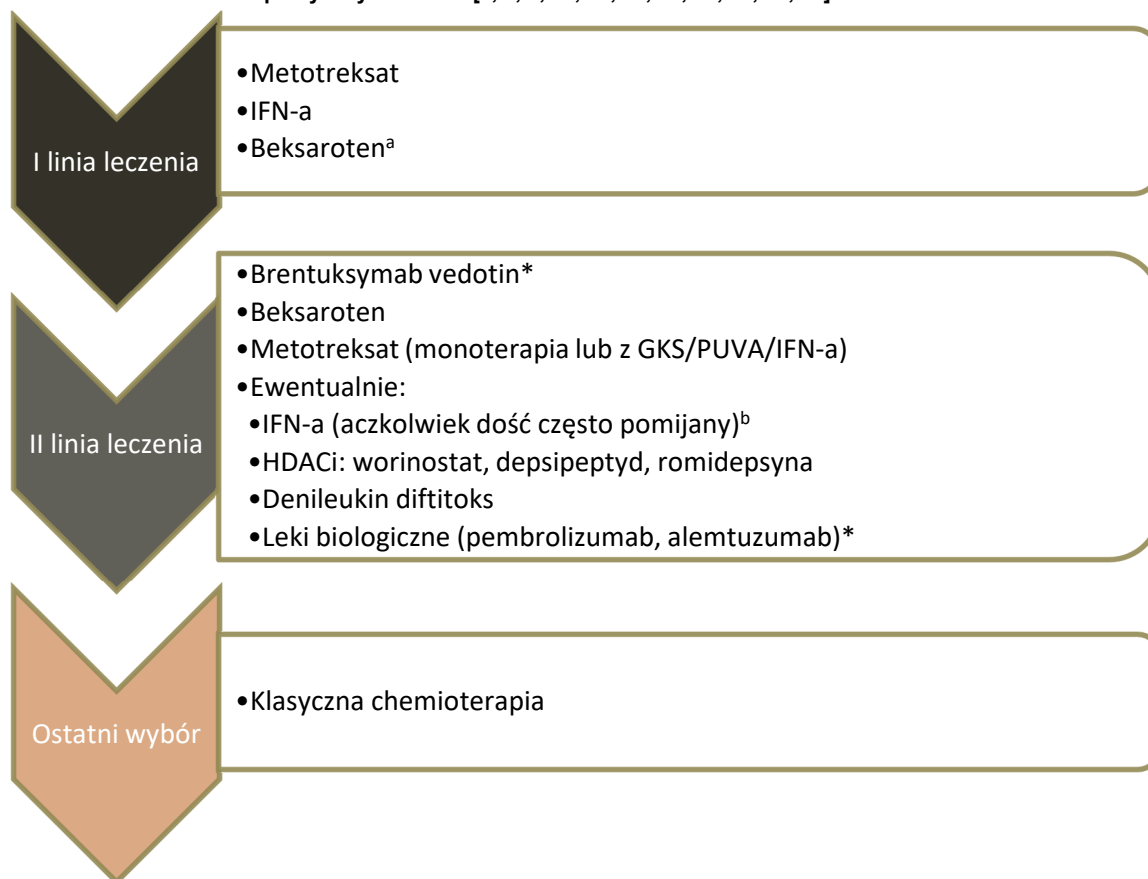
Zgodnie z najnowszym (2018 rok), polskim stanowiskiem ekspertów, u chorych z MF po niepowodzeniu fototerapii wdraża się leczenie IFN- α , MTX lub beksarotenem (lek nierefundowany w I linii leczenia systemowego), aczkolwiek ze względu na większą dostępność (możliwość wprowadzenia terapii przez dermatologa lub hematologa) znacznie częściej wprowadza się terapię MTX, a nie IFN- α . Jeżeli u pacjenta stosowano uprzednio wyłącznie MTX w ramach terapii systemowej, to terapia IFN- α jest ponadto często pomijana i u pacjenta od razu wdraża się leczenie beksarotenem. Polskie stanowisko ekspertów zawiera zalecenie, aby na wcześniejszych stadiach choroby (IB-IIA) po leczeniu miejscowym, fototerapii i IFN/MTX rozważyć zarówno podanie beksarotenu, jak i BV. Z kolei od stadium guzowego (od IIB) leczenie BV powinno być preferowane w stosunku do beksarotenu ze względu na większą skuteczność BV nad beksarotenem wykazaną w badaniu ALCANZA.

Przed wprowadzeniem systemowej chemioterapii zaleca się uczestnictwo w badaniach klinicznych podkreślając równocześnie, aby jak najbardziej starano się odradzać rozpoczęcie chemioterapii, która najczęściej nie prowadzi do wyleczenia, a jest obciążona wysoką toksycznością i ryzykiem wystąpienia groźnych dla pacjenta infekcji. Dopiero w przypadku nieskuteczności ww. opcji można rozważyć wdrożenie chemioterapii, w pierwszej kolejności monochemioterapii, a w przypadku MF stadium bardziej zaawansowanego – polichemioterapii.

Dodatkową opcją leczenia dla pacjentów młodych w dobrym stanie ogólnym w zaawansowanych stadiach choroby (stopień III–IV) jest allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT, ang. allogenic stem cell transplantation), który można zastosować po niepowodzeniu terapii IFN- α , beksarotenem, HDACi lub denileukinem difitoks (wytyczne PTOK z 2013 roku).

Należy pamiętać, że brentuksymab vedotin w leczeniu pacjentów z CTCL CD30+ (w tym MF), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe został zarejestrowany dopiero pod koniec 2017 roku, prawdopodobnie z tego względu nie znaleziono zaleceń dla BV w starszych wytycznych.

Rysunek 8.
Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla MF [5, 6, 9, 11, 18, 25, 26, 46, 52, 90, 91]



*Wskazywane przez najnowsze wytyczne z 2017 i 2018 roku.

a) Według najnowszych wytycznych z 2017 i 2018 roku BX jest zalecany w II linii leczenia MF, jednakże jest on niezarejestrowany a w Polsce nierefundowany w takim wskazaniu.

b) Zgodnie ze stanowiskiem polskich ekspertów u pacjentów nieskutecznie leczonych MTX (a nieleczonych wcześniej interferonem) często dalsze postępowanie obejmuje pominięcie interferonu w sścieżce leczenia i zakwalifikowanie pacjenta do terapii beksarotenem [47].

3.2. Pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentów z pcALCL zidentyfikowano i włączono do analizy 5 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii tej choroby (Tabela 21, Rysunek 9, Aneks 0).

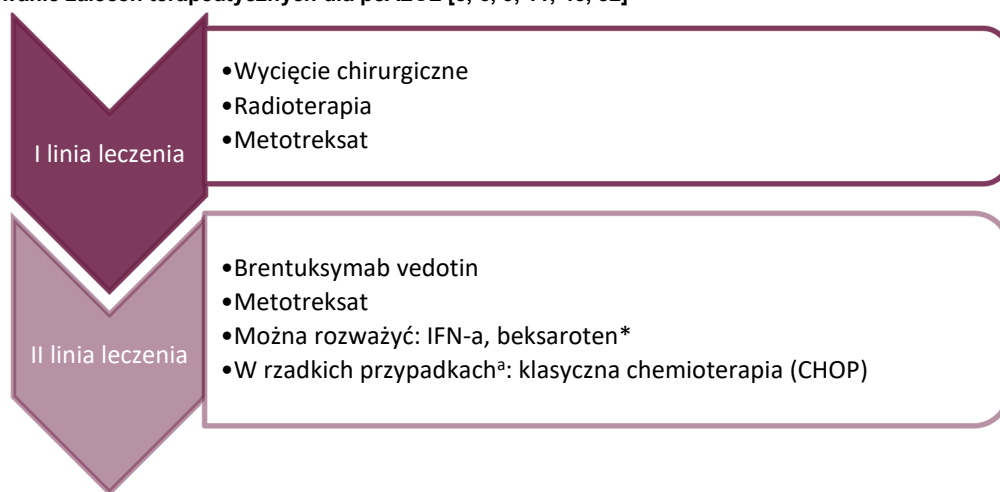
Tabela 21.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii pcALCL z obecnością ekspresji CD30+

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2013	[5]
Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2017	[6, 11]
Stanowisko (konsensus) polskich ekspertów	Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+	2018	[47]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2018	[9]

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach (w tym CTCL)	2018	[52]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pierwotnych chłoniakach skóry (CTCL)	2018	[46]

U pacjentów z pcALCL w przypadku pojedynczych zmian zaleca się radioterapię lub wycięcie chirurgiczne, a podstawowe leczenie systemowe pcALCL stanowi metotreksat. Wszystkie najnowsze wytyczne pochodzące z roku 2018 zalecają również stosowanie brentuksymabu vedotin (stanowisko polskich ekspertów 2018, ESMO 2018, AHS 2018, NCCN 2018). Można rozważyć także leczenie interferonem-alfa, przy czym terapia taka wymieniona jest jedynie w starszych wytycznych polskich oraz w wytycznych dla prowincji kanadyjskiej Alberta, a także leczenie beksarotenem, nier refundowanym obecnie w Polsce w tym wskazaniu, wymienianym przez wytyczne NCCN 2018 z informacją, że dane kliniczne są ograniczone jedynie do opisów przypadków. Z kolei chemioterapię stosuje się bardzo rzadko, gdy dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych lub u chorych z nawracającymi mnogimi zmianami skórnymi (schemat CHOP).

Rysunek 9.
Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla pcALCL [5, 6, 9, 11, 46, 52]



* Brak refundacji w Polsce.

a) W rzadkich przypadkach, gdy dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych.

4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Status refundacyjny leków stosowanych w terapii nowotworu złośliwego jakim jest skórnym chłoniak z komórek T (CTCL) zależy jest od jego podtypu. Poniżej podsumowano sytuację refundacyjną wszystkich leków, jakie mogą być zastosowane w terapii CTCL (w podtypach objętych wnioskiem), zgodnie z przedstawionymi wyżej informacjami.

4.1.1. Refundacja we wskazaniu ziarniniak grzybiasty

Leki stosowane w terapii MF finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.66. „Leczenie beksarotemem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10 C84.0, ICD-10 C84.1)”,
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego),
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego – kod ICD-10 C84.0) [92].

Program lekowy

W Polsce w ramach programu lekowego u pacjentów z MF refundowany jest beksaroten (Tabela 22). [92].

Tabela 22.
Finansowanie beksarotenu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.66 we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0) [92]

B.66. Leczenie beksarotemem MF (ICD-10 C84.0)	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>1) Do leczenia beksarotemem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • prawidłowa funkcja wątroby, nerek i szpiku kostnego, • potwierdzona diagnoza zespołu Sézary’ego (w oparciu o wynik cytometrii) lub ziarniniaka grzybiastego (w oparciu o wynik badania PCR albo badania wycinka skóry), • stadium zaawansowania choroby określone jako 1B lub powyżej, według stopnia zaawansowania TNMB (klasyfikacja ISCL i EORTC) oraz jedno z poniższych kryteriów: • progresja choroby w trakcie leczenia metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) prowadzonego przez minimum 3 miesiące, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich lub • nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność terapii metotreksatem (MTX) lub interferonem (IFN) w pierwszej linii, lub • nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym. <p>2) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń (stosowanie skutecznych niehormonalnych środków antykoncepcyjnych) przez okres leczenia i do 24 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki beksarotenu.</p>	<p>1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze.</p> <p>2) Wystąpienie objawów toksyczności w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO w przypadku, gdy nie dochodzi do poprawy stanu zdrowia lub gdy objawy toksyczne nie ustępują mimo modyfikacji dawkowania albo po odstawieniu leku.</p> <p>3) Progresja choroby w trakcie leczenia, przy czym w celu potwierdzenia progresji wymagany jest okres dwumiesięcznej obserwacji.</p> <p>4) Pojawienie się schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do kontynuacji leczenia.</p> <p>5) Ciąża, okres karmienia piersią.</p>

Wykaz otwarty (kat. A)

Leki stosowane w terapii pcALCL finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego):

- metotreksat,
- interferon alfa [92].

Katalog chemioterapii

Leki stosowane w terapii MF finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego):

- asparaginazę siarczan bleomycyny, karboplatynę, chlorambucyl, cisplatynę, kladrybinę, cyklofosfamid, cytarabinę, dakarbazynę, doksorubicynę, epirubicynę, etopozyd, fludarabinę, gemcytabinę, ifosfamid, melfalan, mekraptopurynę, pegaspargazę, tiotepę, tioguanina, siarczan winblastyny, siarczan winkrystyny oraz pleryksafor [92].

Inne

Ponadto w Polsce finansowane ze środków publicznych w terapii chorób skóry są również zabiegi światłolecznictwa (fototerapia), a także porady specjalistyczne z dziedziny dermatologii i wenerologii [93–95].

Istnieje także możliwość otrzymania leku, który z różnych powodów nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Polski lub którego produkcji zaprzestano w kraju (procedura uzyskania leku w ramach importu docelowego). Świadczeniobiorca może wystąpić do Ministra Zdrowia z wnioskiem o wydanie zgody na refundację sprowadzanego z zagranicy produktu leczniczego. W takiej procedurze uzyskać można w Polsce dostęp do 4 leków ujętych w wytycznych praktyki klinicznej MF, tj. worinostatu, romidepsyny, depsiptydu oraz denileukinu diftitoks [3, 5, 6, 11, 96–98].

W Polsce w terapii MF nie są refundowane natomiast terapie biologiczne obejmujące brentuksymab vedotin, pembrolizumab oraz alemtuzumab [92]. Aktualne zestawienie wszystkich opcji terapeutycznych refundowanych w MF przedstawiono w Aneksie (Aneks D).

4.1.2. Refundacja we wskazaniu pierwotny skórną chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T

Wykaz otwarty (kat. A)

Leki stosowane w terapii pcALCL finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego – wskazania w nowotworach złośliwych):

- metotreksat [92–95].

Katalog chemioterapii

Leki stosowane w terapii pcALCL finansowane są ze środków publicznych w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego²):

- metotreksat,
- interferon alfa,
- klasyczna chemioterapia [92–95].

Aktualne zestawienie wszystkich opcji terapeutycznych refundowanych w pcALCL przedstawiono w Aneksie (Aneks D).

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania następujących leków stosowanych w terapii CTCL (w tym MF i pcALCL):

- brentuksymab vedotin,
- beksaroten,
- metotreksat.

W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Brentuksymab vedotin

Brytyjska agencja NICE wydała pozytywną rekomendację odnośnie do terapii brentuksymabem vedotin wśród dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (MF \geq IIB, pcALCL, SS), którzy uprzednio otrzymali \geq 1 linię leczenia systemowego³ [99]. Pozytywnie do finansowania ze środków publicznych brentuksymabu vedotin odniosły się także australijska PBAC oraz francuska HAS. W obu przypadkach rekomendacje dotyczyły stosowania brentuksymabu vedotin w populacji zbliżonej do wnioskowanej, tj. w terapii pacjentów z nawrotnym lub opornym na leczeniem skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+, którzy wcześniej stosowali leczenie systemowe. Rekomendacja HAS dotyczy pacjentów z MF oraz pcALCL, natomiast PBAC CTCL [100, 101]. Agencje jednoznacznie podkreślają również znaczenie choroby, określając ją mianem rzadkiego, trudnego w leczeniu schorzenia mającego duży wpływ na jakość życia, w którym występuje duża niezaspokojona potrzeba medyczna związana z brakiem dostępu do terapii pozwalającej na wydłużenie czasu remisji oraz poprawy jakości życia chorych. Zwrócono również uwagę na gorsze rokowania i niższe przeżycia chorych w bardziej zaawansowanych stadiach CTCL. W

² Przyjęto, że pcALCL jest określony kodem ICD 10 C84.5 „inne i nieokreślone chłoniaki T” według polskiej wersji klasyfikacji ICD-10 rewizja X z 2008 roku, co potwierdza wniosek o RDTL dla preparatu Targretin [28].

³ Populacja zbliżona do wnioskowanej w Polsce.

opinii NICE można odnaleźć również stanowisko dotyczące niskiej stosowalności EQ-5D w chorobach skóry oraz opinię ekspertów, mówiącą o tym, że zarówno EQ-5D jak i Skindex29 nie pozwala na zobrazowanie pełnego wpływu objawów skórnych i psychologicznych CTCL na jakość życia chorych.

SMC ze względów formalnych wydało rekomendację negatywną – powodem jest brak złożenia wniosku do agencji [102].

AOTMiT jest w trakcie oceny brentuksymabu vedotin w leczeniu skórniaka T-komórkowego w ramach programu lekowego „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)” [103].

Beksaroten

Rekomendacje dotyczące finansowania beksarotenu w CTCL wydały 2 agencje HTA [104–108]. W 2009 roku Rada Konsultacyjna AOTM wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania beksarotenu w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego [107].

W 2013 roku, w związku z ryzykiem nadużywania leku, AOTMiT wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych beksarotenu w ramach programu chemioterapii niestandardowej w tak ogólnych rozpoznaniach jak:

- C84 – obwodowy i skórny chłoniak z komórek T,
- C84.5 – inne i nieokreślone chłoniaki T,
- C85.7 – inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego [108].

Jednocześnie agencja zarekomendowała finansowanie tego leku jedynie w precyzyjnie postawionych rozpoznaniach, takich jak:

- C84.0 – ziarniniak grzybiasty (ponowna pozytywna rekomendacja dla tego wskazania w 2014 roku),
- C84.1 – choroba Sézary’ego (ponowna pozytywna rekomendacja dla tego wskazania w 2014 roku) [105, 108].

Natomiast w 2014 roku AOTMiT pozytywnie odniosła się do finansowania beksarotenu u pacjentów z zaawansowanym CTCL o podtypie ziarniniaka grzybiastego oraz zespołu Sézary’ego, z nawrotem po co najmniej jednej terapii systemowej, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniaka T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sézary’ego”. Jednak ze względu na niepewność oszacowań wielkości populacji docelowej rekomendacja agencji AOTMiT jest warunkowana finansowo [106].

Podobnie SMC wydała w 2002 roku pozytywną rekomendację finansową odnośnie do stosowania beksarotenu w ≥ 2 linii terapii zaawansowanego CTCL (stadium IIb lub III). Pozytywna rekomendacja

agencji SMC odnosi się do pacjentów, u których występuje oporność na leczenie miejscowe oraz na co najmniej jedną terapię systemową [104].

W lipcu 2018 roku AOTMiT w ramach procedury oceny możliwości uzyskania przez pacjentów z ALCL, w tym pcALCL, ratunkowego dostępu do terapii lekowej (RDTL) beksaroteniem wydała negatywną opinię dla tego leku uzasadniając to faktem, iż w ocenianym wskazaniu istnieje skuteczniejsza terapia tj. brentuksymab vedotin [109].

Metotreksat

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania metotreksatu wśród pacjentów z CTCL.

Tabela 23.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z CTCL

Substancja czynna	AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
Brentuksymab vedotin	W toku [103] ^a	PR ^h [99]	NR ze względów formalnych [102]	x	PR ^f [100]	PR ⁱ [101]
	NR ^a [107]	PR ^b [105, 108]				
	NR ^c [108]	PR ^w (≥2 linia) ^d [106]				
Beksaroteni	RDTL w pcALCL: opinia negatywna, uzasadnienie: istnieje skuteczniejsza alternatywa tj. BV [109]	x	PR (≥2 linia) ^e [104]	x	x	x
Metotreksat	x	x	x	x	x	x

CTCL – skórný chłoniak z komórek T (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*); IFN – interferon; MF – ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides*); NR – negatywna rekomendacja, PR – pozytywna rekomendacja; SS – zespół Sézary'ego (ang. *Sézary's syndrome*); W – warunek finansowy; x – brak rekomendacji; RDTL – ratunkowy dostęp do technologii lekowej

a) Dotyczy rekomendacji z 2009 roku we wskazaniu: CTCL (stanowisko Rady Konsultacyjnej).

b) Dotyczy rekomendacji z 2013 roku we wskazaniach: C84.0 – Ziarniniak grzybiasty oraz C84.1 – Choroba Sézary'ego.

c) Dotyczy rekomendacji z 2013 roku we wskazaniach: C84 – Obwodowy i skórný chłoniak z komórek T, C84.5 – Inne i nieokreślone chłoniaki T oraz C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego.

d) Pozytywna rekomendacja z 2014 roku warunkowana finansowo, w zaawansowanym CTCL: MM/SS ≥1 linii terapii systemowej.

e) Pozytywna rekomendacja w zaawansowanym CTCL (stadium IIb lub III) po ≥1 terapii systemowej.

f) Pozytywna rekomendacja w nawrotowym lub opornym na leczenie CTCL CD30+, u pacjentów którzy wcześniej stosowali terapię systemową.

g) W ramach programu lekowego „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)”.

h) Pozytywna rekomendacja w nawrotowym lub opornym na leczenie CTCL CD30+ (MF ≥IIB, pcALCL, SS), u dorosłych pacjentów którzy wcześniej stosowali ≥1 linię tetapii systemowej.

i) Pozytywna rekomendacja w nawrotowym lub opornym na leczenie CTCL CD30+ (MF, pcALCL), u dorosłych pacjentów którzy wcześniej stosowali ≥1 linię tetapii systemowej.

5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA

5.1. Program lekowy

Program lekowy B.66 obejmuje stosowanie beksarotenu w leczeniu pacjentów z dwoma podtypami CTCL: MF (ICD-10 C84.0) oraz zespołem Sézary'ego (ICD-10 C84.1), którzy uprzednio byli leczeni terapią systemową [92]. Liczbę pacjentów z MF lub zespołem Sézary'ego leczonych beksarotenem w latach 2015–2017 w ramach programu lekowego B.66. przedstawiono poniżej (Tabela 24) [110–112].

Tabela 24.
Liczba pacjentów z MF lub SS przyjmujących lek beksaroten w ramach programu lekowego B.66 (dane NFZ) [110–112]

Lek	Liczba pacjentów przyjmujących lek w programie		
	2015	2016	2017
Beksaroten	61	71	76

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

6.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z potwierdzonym histopatologicznie i/lub molekularnie skórniakiem T-komórkowym:

- ziarniniakiem grzybiastym (MF, ang. *mycosis fungoides*) z obecnością ekspresji antygenu CD30 (CD30+) potwierdzoną immunohistochemicznie w przynajmniej jednej z pobranych biopsji zmian, w stadium zaawansowania \geq IB według stopnia zaawansowania TNMB,
- pierwotnie skórniakiem anaplastycznym z dużych komórek T (pcALCL, ang. *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*) z obecnością ekspresji antygenu CD30 (CD30+) potwierdzoną immunohistochemicznie w jednej biopsji zmian,

którzy spełniają ponadto jedno z poniższych kryteriów:

- progresja choroby w trakcie wcześniejszego leczenia systemowego, potwierdzona w trakcie co najmniej dwóch kolejnych wizyt lekarskich, lub
- nieakceptowalna (w stopniu 3 lub 4 wg klasyfikacji WHO) oraz nawracająca pomimo modyfikacji dawkowania toksyczność wcześniejszego leczenia systemowego, lub
- nawrót choroby po okresie remisji wywołanej wcześniejszym leczeniem systemowym.

Wnioskowana populacja jest zawężona w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Adcetris do wyłącznie dwóch podtypów CTCL – MF i pcALCL [31], będąc jednocześnie zgodną z badaniem rejestracyjnym dla BV (ALCANZA). Wskazanie rejestracyjne BV obejmuje wszystkich pacjentów z CTCL. W badaniu ALCANZA analizowana populacja obejmowała chorych z MF i pcALCL. Dane epidemiologiczne wskazują, że najczęstszymi podtypami CTCL są MF oraz pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+, do których zalicza się pcALCL.

6.2. Interwencja

Brentuksymab vedotin (BV) w monoterapii zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania [31].

6.3. Komparatory

W populacji MF:

- komparator główny: beksaroten w postaci doustnej stosowany zgodnie z zarejestrowanym schematem dawkowania lub zgodnie z alternatywnym schematem dawkowania zaproponowanym w programie lekowym B.66. „Leczenie beksarotenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10 : C84.0, C84.1)” [92].

- Komparator dodatkowy: metotreksat w postaci doustnej stosowany zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania.

W populacji pcALCL:

- metotreksat w postaci doustnej stosowany zgodnie z zalecanymi schematami dawkowania.

Komparatorami w opracowaniach oceniających technologie medyczne powinny być interwencje, których zastąpienie przez brentuksymab vedotin jest możliwe w praktyce klinicznej. Według wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem względem ocenianej interwencji w pierwszej kolejności ma być aktualna praktyka, czyli postępowanie terapeutyczne, które w praktyce medycznej z dużym prawdopodobieństwem zostanie zastąpione przez ocenianą technologię [114].

Ziarniniak grzybiasty

Wytyczne praktyki klinicznej najczęściej zalecają, aby w ramach drugiej lub kolejnych linii leczenia systemowego MF zastosować beksaroten lub metotreksat (w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami, interferonem alfa lub fototerapią (PUVA)). Wytyczne z lat 2017–2018 zalecają ponadto zastosowanie brentuksymabu vedotin. Zgodnie z najnowszym (2018 rok), polskim stanowiskiem ekspertów, u chorych z MF po niepowodzeniu fototerapii wdraża się leczenie IFN α , MTX lub beksarotenem, aczkolwiek ze względu na większą dostępność (możliwość wprowadzenia terapii przez dermatologa lub hematologa) częściej wprowadza się terapię MTX, a nie IFN- α (beksaroten natomiast na tym etapie leczenia jest nier refundowany i niezarejestrowany). Jeżeli u pacjenta stosowano uprzednio wyłącznie MTX, to terapia IFN- α jest często pomijana i wdraża się leczenie beksarotenem. Polskie stanowisko ekspertów zawiera zalecenie, aby we wcześniejszych stadiach choroby (IB-IIA) po leczeniu miejscowym, fototerapii i IFN/MTX rozważyć zarówno podanie beksarotenu, jak i BV. Z kolei od stadium guzowatego, stanowiącego populację docelową niniejszej analizy, leczenie BV powinno być preferowane w stosunku do beksarotenu ze względu na większą skuteczność BV nad beksarotenem wykazaną w badaniu ALCANZA.

Część wytycznych wspomina także o denileukinie difitoks i inhibitorach deacetylazy histonowej (HDACi) – worinostacie, romidepsynie lub depsipeptydzie. Wspomina się także o możliwości zastosowania alemtuzumabu lub pembrolizumabu. Jako leczenie ostatniego wyboru, po niepowodzeniu ww. terapii i przy braku możliwości uczestnictwa w badaniu klinicznym dopuszcza się możliwość podania chemioterapii, aczkolwiek podkreśla się jej niską skuteczność i wysoką toksyczność.

Wśród zalecanych przez wytyczne postępowania terapeutycznego terapii systemowych w \geq II linii leczenia systemowego kilka z nich, tj. alemtuzumab, pembrolizumab, denileukin difitoks i inhibitory deacetylazy histonowej (HDACi) – worinostat, romidepsyna lub depsipeptyd nie są aktualnie refundowane w Polsce, nie stanowią zatem aktualnej praktyki klinicznej i nie są komparatorem dla brentuksymabu vedotin.

Spośród opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej obecnie refundowane w Polsce w terapii MF (ICD-10 C84.0) są natomiast:

- beksaroten – opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowana i refundowana w ramach programu lekowego od II linii leczenia systemowego w populacji zbliżonej do populacji wnioskowanej – jest to podstawowy lek, którego zastąpienie przez brentuksymab vedotin w praktyce klinicznej będzie rozważane przez lekarzy,
- metotreksat – opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej, refundowana w analizowanej populacji, aczkolwiek zgodnie z wynikami przeprowadzonych ankiet oraz stanowiskiem polskich ekspertów, jest najczęściej stosowana przed leczeniem beksarotenu,
- interferon alfa – wskazywany przez wytyczne jako leczenie I linii, nie stanowi zatem częstej praktyki klinicznej w dalszych liniach leczenia, według polskich ekspertów ze względu na dostępność stosowany rzadziej niż MTX, a także często pomijany w ścieżce leczenia, przez co nie stanowi komparatora dla brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji,
- PUVA – terapia ukierunkowana na skórę (*skin-directed therapy*), zabieg ten najczęściej nie jest stosowany jako samodzielna terapia, a jako dodatek do leczenia systemowego, przez co nie stanowi komparatora dla brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji,
- chemioterapia – leczenie ostatniego wyboru, które powinno być jak najdłużej odraczane w czasie, z powodu niskiej skuteczności oraz wysokiej toksyczności, przez co nie stanowi komparatora dla brentuksymabu vedotin w analizowanej populacji.

Podsumowując, głównym komparatorem dla brentuksymabu vedotin stosowanego w \geq II linii leczenia MF jest beksaroten (podstawowy lek, który w praktyce medycznej z dużym prawdopodobieństwem zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię), natomiast komparatorem dodatkowym jest metotreksat, lek stosowany najczęściej przed terapią z zastosowaniem beksarotenu.

Pierwotny skórniak anaplastyczny z dużych komórek T

Wytyczne praktyki klinicznej najczęściej zalecają, aby w ramach leczenia systemowego pcALCL zastosować brentuksymab vedotin lub metotreksat, ewentualnie beksaroten (nie jest on w Polsce refundowany w tym wskazaniu). Rzadziej w zaleceniach pojawia się interferon alfa, a w nielicznych przypadkach pcALCL, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych lub u chorych z nawracającymi mnogimi zmianami skórnymi pojawia się chemioterapia (schemat CHOP).

Spośród ww. opcji terapeutycznych nie refunduje się beksarotenu, przez co nie stanowi on komparatora dla brentuksymabu vedotin (nie stanowi on aktualnej praktyki klinicznej). Należy jednak dodać, że zgodnie z wnioskiem o ratunkowy dostęp do technologii lekowej (RDTL) dla leku Targretin (beksaroten) w terapii chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, w tym pcALCL – to BV wskazano jako komparator odpowiedni dla beksarotenu. Co więcej, BV uznano za lepszą opcję terapeutyczną niż beksaroten – terapia beksarotenu otrzymała negatywną rekomendację o dostęp w ramach RDTL ze względu na istnienie lepszej alternatywy, jaką jest BV [109]. Ponadto chemioterapia w leczeniu pcALCL jest stosowana bardzo rzadko, jedynie w wyjątkowych przypadkach, co potwierdzają wytyczne praktyki

klinicznej jak i wyniki przeprowadzonego badania ankietowego, przez co opcja ta nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w tym wskazaniu i nie jest komparatorem dla BV.

Niejasna jest sytuacja refundacyjna innych leków zalecanych w terapii pcALCL w ramach katalogu chemioterapii – interferonu alfa i metotreksatu. Żadna z tych terapii nie zawiera w aktualnym obwieszczeniu refundacyjnym kodu dla pcALCL zgodnego z najnowszą klasyfikacją ICD10 tj. kodu C86.6. Leki te refundowane są w ramach kodu ICD-10 C84.5 „inne i nieokreślone chłoniaki T”, aczkolwiek we wniosku o RDTL dla leku Targretin w terapii chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (ALCL), w tym w pcALCL, przyjęto właśnie kod ICD-10 C84.5 [109]. Leczenie interferonem alfa jest zalecane tylko przez starsze wytyczne polskie oraz przez wytyczne dla prowincji kanadyjskiej Alberta, nie jest natomiast wskazywane w najnowszym stanowisku polskich ekspertów z 2018 roku, ani też nie było rozważane jako komparator dla beksarotenu w ramach wniosku o RDTL. Także wyniki przeprowadzonych ankiet nie wskazują, aby opcja ta stanowiła aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Interferon alfa nie stanowi zatem komparatora dla BV w populacji pcALCL.

Obok brentuksymabu vedotin, lekiem najczęściej zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej, który jednocześnie jest refundowany w Polsce, jest metotreksat. Jego wskazania refundacyjne obejmują m.in. chłoniaka nieziarnicznego, w tym także pcALCL. Z powodu jednoznacznej sytuacji refundacyjnej (dostęp w kat. C a także A w omawianym wskazaniu, bezpłatnie dla pacjenta) metotreksat stanowi aktualną praktykę kliniczną w terapii pcALCL po wcześniejszym leczeniu systemowym, a zatem jest on komparatorem dla brentuksymabu vedotin.

6.4. Punkty końcowe

- Główny miernik efektu zdrowotnego w analizowanym wskazaniu: długotrwała odpowiedź na leczenie (ORR4)
- odpowiedź na leczenie (ORR, CR),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR),
- czas do następnej terapii (TTNT),
- przeżycie wolne od progresji (PFS),
- przeżycie wolne od zdarzeń (EFS),
- redukcja nasilenia choroby wg mSWAT,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

6.5. Metodyka badań

- Badania randomizowane,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW

Opracowano w oparciu o Charakterystyki Produktów Leczniczych.

7.1. Brentuksymab vedotin

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne (kod ATC: L01XC12) [31].

Mechanizm działania

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. *antibody drug conjugate*), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30 [31]. Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem [31].

Postać farmaceutyczna

Brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) występuje w następującej postaci farmaceutycznej:

- Adcetris 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji [31].

Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin. Po rekonstytucji, każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin [31].

ADCETRIS jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) działającą na mikrotubule [31].

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek [31].

Wskazania do stosowania

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, HL, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+:

1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (AutoHSCT, ang. *autologous stem cell transplant*) lub
2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia [31].

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT [31].

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL, ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*) [31].

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (CTCL, ang. *cutaneous T-cell lymphoma*), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe [31].

Dawkowanie i sposób podawania

Brentuksymab vedotin należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [31].

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie [31].

Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia [31].

Zaburzenia czynności nerek

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych [31].

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych [31].

Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg [31].

Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [31].

Modyfikacje dawkowania w szczególnych przypadkach dostępne są w charakterystyce produktu leczniczego [31].

Sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego ADCETRIS jest podawana we wlewie trwającym 30 minut. Brentuksymabu vedotin nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Brentuksymab vedotin należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi [31].

Przeciwwskazania

Brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [31].

Jednoczesne podawanie bleomycyny i brentuksymabu vedotin powoduje toksyczność płucną [31].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.
Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) [31]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych; neutropenia; obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa; kaszel, duszność, nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha; wysypka ^a , świąd; ból stawów, ból mięśni; zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu ^a ; zmniejszenie masy ciała	półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej; niedokrwistość, trombocytopenia; hiperglucemia; zawroty głowy; zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AIAT/AspAT); łysienie; ból pleców; dreszcze

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa;

Nie przedstawiono zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

a) Stanowi zbiór zalecanych terminów.

Status rejestracyjny

Brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris, podmiot odpowiedzialny Takeda Pharma A/S) otrzymał w dniu 25 października 2012 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie

Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 10 listopada 2017 roku [31]. Rejestracja CTCL nie ma charakteru rejestracji warunkowej.

BV otrzymał status leku sierocego, czyli leku stosowanego w chorobach rzadkich i ultraradkich [17].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, produkt leczniczy Adcetris jest refundowany w ramach programu lekowego B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) [92].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 26.
Preparaty brentuksymabu vedotin dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [115]

Preparat	Wytwórca
Adcetris	Takeda Pharma A/S*; Delpharm Novara S.r.l.** Takeda Austria GmbH**

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

7.2. Beksaroten

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne środki przeciwnowotworowe (kod ATC: L01XX25) [116].

Mechanizm działania

Beksaroten jest związkami syntetycznym, którego aktywność biologiczna wynika ze zdolności do selektywnego wiązania i aktywacji trzech receptorów RXR: α , β i γ . W wyniku aktywacji receptory funkcjonują jako czynniki transkrypcyjne regulujące szereg procesów takich jak: różnicowanie i namnażanie komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR tworzą heterodimery z różnymi ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co wskazuje, że biologiczna aktywność beksarotenu jest bardziej różnorodna niż związków aktywujących receptory RAR. *In vitro* beksaroten hamuje wzrost nowotworowych linii komórkowych wywodzących się z komórek krwiotwórczych i złuszczejących się. *In vivo* beksaroten powoduje cofanie się zmian nowotworowych w niektórych modelach zwierzęcych i zapobiega powstawaniu nowotworów w innych. Jednak nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu chłoniaka skórnego T-komórkowego (ang. CTCL) [116].

Postać farmaceutyczna

Beksaroten (produkt leczniczy Targretin) występuje w następującej postaci farmaceutycznej:

- Targretin 75 mg, kapsułki miękkie [116].

Każda kapsułka zawiera 75 mg beksarotenu. Kapsułki miękkie, barwy kremowej, zawierające płynną zawiesinę, z nadrukiem "Targretin" [116].

Wskazania do stosowania

Produkt Targretin jest wskazany do stosowania w leczeniu zmian skórnych w zaawansowanym stadium chłoniaka skórnego T-komórkowego (CTCL, *ang. Cutaneous T-cell lymphoma*), u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym [116].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie beksaroteniem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL [116].

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 300 mg/m² pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodnie z polem powierzchni ciała wykonuje się według schematu przedstawionego poniżej (Tabela 27) [116].

Tabela 27.
Początkowe dawkowanie beksarotenu (produktu leczniczego Targretin) [116]

Dawka początkowa (300 mg/m ² /dobę)		Ilość kapsułek Targretin 75 mg
Pole powierzchni ciała (m ²)	Całkowita dawka dobową (mg/dobę)	
0,88–1,12	300	4
1,13–1,37	375	5
1,38–1,62	450	6
1,63–1,87	525	7
1,88–2,12	600	8
2,13–2,37	675	9
2,38–2,62	750	10

Wytyczne odnośnie dostosowania dawkowania: w przypadku wystąpienia objawów toksyczności preparatu dawkę 300 mg/m² pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m² pc./dobę, a następnie do 100 mg/m² pc./dobę, lub przejściowo zaprzestać podawania leku. Jeśli nie występują objawy toksyczności, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. Przy właściwej kontroli klinicznej u pojedynczych pacjentów mogą być korzystne dawki powyżej 300 mg/m² pc./dobę. Dla dawek powyżej 650 mg/m² pc./dobę nie prowadzono badań u pacjentów z CTCL. W badaniach klinicznych pacjentom

z CTCL podawano beksaroten przez okres do 118 tygodni. Należy kontynuować terapię, dopóki to przynosi korzyść pacjentowi [116].

Sposób podawania

Kapsułki Targretin należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Nie należy rozgryzać kapsułki [116].

Przeciwwskazania

Beksaroten (produkt leczniczy Targretin) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciąża i laktacja,
- kobiety płodne nie stosujące skutecznych metod zapobiegania ciąży,
- przebyte zapalenie trzustki,
- nieleczona hipercholesterolemia,
- nieleczona hipertrójglicerydemia,
- hiperwitaminoza A,
- nieleczona choroba tarczycy,
- niewydolność wątroby,
- zakażenie ogólnoustrojowe [116].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem beksarotenu (produkt leczniczy Targretin) przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem beksarotenu (produkt leczniczy Targretin) [116]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Leukopenia; niedoczynność tarczycy; hiperlipidemia, hipercholesterolemia; złuszczające zapalenie skóry, świąd, wysypka; ból, ból głowy, osłabienie	reakcja przypominająca chłoniaka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, niedokrwistość niedobarwliwa ^{a,b,c} ; zaburzenia tarczycy; zwiększenie masy ciała, podwyższenie AspAT, podwyższenie AlAT, podwyższenie dehydrogenazy mleczanowej, podwyższenie kreatyniny, hipoproteinemia; zawroty głowy, obniżenie czucia dotyku, bezsenność; suchość oczu, zaburzenia widzenia; głuchota; obrzęki obwodowe; wymioty, biegunka ^{a,c} , nudności ^c , anoreksja ^a , nieprawidłowe wyn ki prób czynnościowych wątroby, zapalenie warg ^b , suchość ust ^{b,c} , zaparcia, wzdęcia, owrzodzenia skóry, łysienie ^a , przerost skóry, guzki skórne, trądzik, pocenie się, suchość skóry ^{b,c} , zaburzenia skóry; bóle kości, bóle stawów, bóle mięśni; odczyny alergiczne, zakażenie, dreszcze ^a , ból brzucha, zaburzenia stężenia hormonów ^a

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa;

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

a) Odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce >300 mg/m²/dzień.

b) Odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce 300 mg/m²/dzień u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL.

c) Odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych w przypadku podawania beksarotenu w dawce >300 mg/m²/dzień (w porównaniu do podawania leku w dawce 300 mg/m²/dzień u pacjentów z CTCL) u pacjentów z chorobą nowotworową inną niż CTCL.

Status rejestracyjny

Beksaroten (produkt leczniczy Targretin, podmiot odpowiedzialny Eisai Ltd.) otrzymał w dniu 29 marca 2001 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 29 marca 2006 roku [116].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, produkt leczniczy Targretin jest refundowany w ramach programu lekowego B.66. „Leczenie beksarotenenem ziarniniaka grzybiastego lub zespołu Sézary’ego (ICD-10 : C84.0, C84.1) [92].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 29.
Preparaty beksarotenu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [115]

Preparat	Wytwórca
Targretin	Eisai Manufacturing Ltd.

7.3. Metotreksat

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego (kod ATC: L01BA01), inne leki immunosupresyjne (kod ATC: L04AX03) [117–119].

Mechanizm działania

Metotreksat jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Powstanie tetrahydrofolianu stanowi ważny etap w procesie syntezy DNA [117]. Mechanizm działania metotreksatu polega więc na kompetycyjnym zahamowaniu aktywności enzymu reduktazy dihydrofolianowej i hamowaniu w ten sposób syntezy DNA [120]. Metotreksat działa również immunosupresyjnie, co może w efekcie prowadzić do zahamowania namnażania się limfocytów [118].

Metotreksat działa zasadniczo najskuteczniej na czynniki dzielące się tkanki, takie jak komórki nowotworów złośliwych, szpik kostny, komórki płodu, nabłonek skóry, śluzówka jamy ustnej i jelit

oraz komórki pęcherza moczowego. Ponieważ proliferacja komórek nowotworów złośliwych jest większa niż większości prawidłowych komórek, metotreksat może spowalniać proliferację tych pierwszych bez powodowania nieodwracalnego uszkodzenia prawidłowych tkanek [117–119, 121, 122].

Mechanizm działania metotreksatu w reumatoidalnym zapaleniu stawów nie jest jednoznacznie wyjaśniony; najprawdopodobniej związany jest z immunosupresyjnym działaniem leku. Wyjaśnienie wpływu metotreksatu na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań [117].

W łuszczycy odnowa komórek naskórka jest znacznie szybsza niż w skórze prawidłowej. Ta właśnie różnica aktywności proliferacyjnej komórek prawidłowych naskórka i pobudzonych w płytce łuszczycowej stanowi podstawę dla zastosowania metotreksatu w terapii różnych, w tym i najcięższych postaci łuszczycy [117].

Postać farmaceutyczna

Dostępne doustne postacie farmaceutyczne metotreksatu (produkty lecznicze Jylamvo, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Methotrexate Orion, Metotab, Trexan) przedstawiono poniżej (Tabela 30) [117–123].

Metotreksat dostępny jest również w postaci:

- roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (produkty lecznicze Ebetrexat, Methofil, Metex, Namaxir) [124–127],
- roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu / we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (produkty lecznicze Metex PEN / Nordimet) [128, 129],
- roztworu do wstrzykiwań oraz koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe, Metotreksat Accord) [130–133].

Tabela 30.
Dostępne doustne postacie farmaceutyczne metotreksatu (produkty lecznicze Jylamvo, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Methotrexate Orion, Metotab, Trexan) [117–123]

Postać farmaceutyczna	Opis	Ref.
Jylamvo	2 mg/ml, roztwór doustny	Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metotreksatu. Jeden mililitr roztworu zawiera 2 mg metylu hydroksybenzoesanu sodowego i 0,2 mg etylu hydroksybenzoesanu. Klarowny roztwór barwy żółtej. [120]
Methofill	2,5 mg, tabletki	Jedna tabletkę zawiera 2,5 mg metotreksatu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 12,5 mg laktozy jednowodnej. Methofill, 2,5 mg: żółta, okrągła, obustronnie wypukła tabletkę o średnicy 4,5 ± 0,2 mm, gładka po obu stronach. [121]
Methofill	10 mg, tabletki	Jedna tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletkę zawiera 50 mg laktozy jednowodnej. Methofill 10 mg: żółta, niepowlekana, obustronnie wypukła tabletkę w kształcie kapsułki o długości 10,0 ± 0,2 mm i szerokości 5,0 ± 0,2 mm z linią podziału po jednej stronie i gładka po drugiej. Linia podziału na tabletkę ułatwia ty ko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki. [121]
Methotrexat-Ebewe	2,5 mg, tabletki	Każda tabletkę zawiera 2,5 mg metotreksatu (Methotrexatum). Jasnożółte tabletki, które mogą mieć żółte lub czerwone nakrapianie. [117]

Postać farmaceutyczna	Opis	Ref.
	5 mg, tabletki	Każda tabletkę zawiera 5 mg metotreksatu (Methotrexatum). Tabletkę można podzielić na połowy. Jasnożółte tabletki, które mogą mieć żółte lub czerwone nakrapianie.
	10 mg, tabletki	Każda tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu (Methotrexatum). Tabletkę można podzielić na połowy. Jasnożółte tabletki, które mogą mieć żółte lub czerwone nakrapianie.
Methotrexate Orion	2,5 mg, tabletki	Każda tabletkę zawiera 2,5 mg metotreksatu (Methotrexatum) w postaci metotreksatu disodowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 77,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Żółte, okrągłe, niepowlekane, płaskie tabletki z linią podziału i oznakowaniem „ORN 57” wytłoczonym po jednej stronie, o średnicy 6 mm. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.
	10 mg, tabletki	Każda tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu (Methotrexatum) w postaci metotreksatu disodowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 311,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Żółte, okrągłe, niepowlekane, płaskie tabletki z linią podziału i oznakowaniem „ORN 59” wytłoczonym po jednej stronie, o średnicy 10,5 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
Metotab	2,5 mg, tabletki	Metotab 2,5 mg: jedna tabletkę zawiera 2,5 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego). Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna. Tabletki żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe.
	7,5 mg, tabletki	Metotab 7,5 mg: jedna tabletkę zawiera 7,5 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego). Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna. Tabletki żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe.
	10 mg, tabletki	Metotab 10 mg: jedna tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu (w postaci metotreksatu disodowego). Tabletki żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe. Linia podziału na tabletkach o mocy 10 mg jest przeznaczona jedynie do oznakowania.
Trexan	2,5 mg, tabletki	Jedna tabletkę zawiera 2,5 mg metotreksatu (Methotrexatum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (42,0 mg w tabletkę). Żółte, okrągłe, wypukłe, niepowlekane, oznakowane M 2.5 z jednej strony, o średnicy 6 mm.
	10 mg, tabletki	Jedna tabletkę zawiera 10 mg metotreksatu – <i>Methotrexatum</i> . Substancja pomocnicza: 36,6 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej). Żółte, wypukłe, w kształcie kapsułki, z rowkiem dzielącym i z wytłoczonym M 10 po jednej stronie, o długości 8 mm i szerokości 4,5 mm. Tabletkę można podzielić na połowy.

Wskazania do stosowania

Doustne postacie farmaceutyczne metotreksatu (produkty lecznicze Jylamvo, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Methotrexate Orion, Metotab, Trexan) przeznaczone są do stosowania w następujących wskazaniach:

Choroby reumatologiczne i dermatologiczne:

- łuszczyca,
- ciężka, oporna na leczenia uogólniona postać łuszczyca zwykłej/pospolitej (*psoriasis vulgaris*), zwłaszcza postać plackowata, której konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające,
- ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów (łuszczyca stawowa),

- postać wielostawowa ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA, ang. *juvenile idiopathic arthritis*) u młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat w przypadku, gdy odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niezadowalająca,
- choroby autoimmunologiczne, np. ciężkie, czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych pacjentów,

Onkologia:

- skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego,
- chemioterapia przeciwnowotworowa: rak płuca (drobno i wielokomórkowy), zwłaszcza rak drobnokomórkowy płuc, rak piersi, rak epidermoidalny głowy i szyi, rak pęcherza, rak szyjki macicy, rak jajników, rak jąder, mięsak kości,
- ostra i podostra białaczka limfatyczna u dzieci,
- podtrzymująco w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, ang. *acute lymphoblastic leukemia*) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat,
- ostra białaczka limfatyczna i szpikowa u dorosłych, w leczeniu i zapobieganiu postaci opornych białaczek i chłoniaków,
- chłoniak nieziarniczny, chłoniak histiocytowy i limfocytowy, chłoniak Burkitta [117–123].

Dawkowanie i sposób podawania

Metotreksat powinni przepisywać wyłącznie lekarze świadomi różnorodnych właściwości i mechanizmu działania tego produktu leczniczego [118]. Produkt leczniczy przyjmuje się raz na tydzień. Lekarz prowadzący może zapisać na receptce wyznaczony dzień przyjmowania produktu leczniczego [117].

Dawkowanie

Podawanie doustne w leczeniu chorób nowotworowych⁴

Ważne ostrzeżenie:

- w przypadku stosowania metotreksatu w leczeniu choroby nowotworowej należy dokładnie ustalić dawkę, w zależności od powierzchni ciała,
- zgłaszano przypadki zatrucia zakończonych zgonem po zastosowaniu nieprawidłowo wyliczonych dawek, należy dokładnie poinformować fachowy personel medyczny oraz pacjentów o działaniu toksycznym metotreksatu [118].

⁴ Podawanie doustne w leczeniu chorób nowotworowych (w tym w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych, do których zalicza się CTCL). Dawkowanie metotreksatu dla chłoniaków nieziarnicznych podano jedynie w ChPL Trexan 2,5 mg, tabletki, w innych ChPL dla metotreksatu podane jest dawkowanie ogółem dla nowotworów złośliwych.

Dawki pojedyncze nie większe niż 30 mg/m², w ciągu nie więcej niż pięciu kolejnych dni. Następnie zaleca się przerwanie leczenia na co najmniej dwa tygodnie, aby umożliwić regenerację szpiku kostnego [118].

Podawanie doustne w leczeniu nowotworów złośliwych i ostrych białaczek

Dawkowanie metotreksatu zależy od wskazania, stanu chorego oraz morfologii krwi. Stosowane najczęściej dawki metotreksatu zależą od prowadzonego schematu wielolekowej chemioterapii: mała dawka pojedyncza nie przekracza 100 mg/m² pc., średnia dawka pojedyncza wynosi od 100 do 1000 mg/m² pc., duża dawka pojedyncza jest większa niż 1000 mg/m² pc. [118] [117].

Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku [117].

Szczegóły dotyczące stosowania średnich i dużych dawek metotreksatu, a także wskazówki dotyczące leczenia ochronnego folinianem wapnia, znajdują się w charakterystyce produktów leczniczych Methotrexat-Ebewe, 10 mg/ml i Methotrexat-Ebewe, 100 mg/ml [117].

Sposób podawania

Tabletki przyjmuje się na czczo, popijając małą ilością wody [117].

Przeciwwskazania

Metotreksat jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciężkie i (lub) czynne zakażenia, ciężkie ostre lub przewlekłe zakażenia, takie jak gruźlica i HIV,
- niedobory odporności, zespół upośledzenia odporności,
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej oraz stwierdzone czynne owrzodzenie przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka, czynna choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny >5 mg/dl (85,5 μmol/l)),
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min lub <30 ml/min),
- zaburzenia układu krwiotwórczego (np. po wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii), zaburzenia składu krwi (dyskrazje)/zaburzenia czynności szpiku kostnego (hipoplazja szpiku kostnego, leukopenia, małopłytkowość, znacząca niedokrwistość),
- nadużywanie alkoholu, poalkoholowa choroba wątroby i inne przewlekłe choroby wątroby,
- istniejące zmiany w obrazie krwi,
- ciąża i okres karmienia piersią,
- ciąża (we wskazaniach nieonkologicznych),
- świeże rany chirurgiczne
- jednoczesne szczepienie żywymi szczepionkami [117–123].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metotreksatu (produkty lecznicze Ebetrexat, Jylamvo, Metex, Metex PEN, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Methotrexate Orion, Metotab, Metotreksat Accord, Namaxir, Nordimet, Trexan) przedstawiono poniżej (Tabela 31).

Tabela 31.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metotreksatu [117–133]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Produkt leczniczy Ebetrexat	
utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła ^a , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) i stężenia bilirubiny	leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami ^b , biegunka ^a , wysypka, rumień, świąd
Produkt leczniczy Jylamvo**	
brak łaknienia, nudności, wymioty, ból brzucha, stan zapalny i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, zapalenie jamy ustnej, niestrawność, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT [GPT], AspAT [GOT]), podwyższenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny	zakażenia, leukocytopenia, trombocytopenia, niedokrwistość, ból głowy, zmęczenie, senność, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc ^c , biegunka, rumień, wysypka, świąd
Produkty lecznicze Metex, Metex PEN, Methofill^d, Metotab**, Namaxir	
zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie/utrata łaknienia, zwiększenie aktywności aminotransferaz/transaminaz	leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc często z towarzyszącą eozynofilią ^e , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka/wysypka, rumień, świąd
Produkty lecznicze Methofill^{f**}, Methotrexate Orion**	
x	leukopenia, ból głowy, zawroty głowy, zmęczenie, parestezje kończyn, zapalenie jamy ustnej, jądłowstę, nudności, wymioty, biegunka, zwiększenie aktywności aminotransferaz, wysypka rumieniowa, łysienie, zakażenia
Produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe^g	
obniżona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, małopłytkowość, leukopenia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ale także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit), wymioty ^a , ból brzucha, jądłowstę, nudności, wymioty, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła ^a , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmniejszenie klirensu kreatyniny	gorączka, półpasiec, niedokrwistość aż do pancytopenii, zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, jądłowstę, ból głowy, zmęczenie, senność, parestezje, krwotok z różnych miejsc ciała, powikłania płucne na skutek śródmiąższowego zapalenia płuc, zapalenia pęcherzyków płucnych ^{b,c} , ostry obrzęk płuc, biegunka ^a , wysypka, rumień, świąd
Produkt leczniczy Methotrexat-Ebewe^{h**}	
zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, małopłytkowość, leukopenia, zawroty głowy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, jądłowstę, nudności, wymioty ^a , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmniejszenie klirensu kreatyniny	półpasiec, niedokrwistość aż do pancytopenii ⁱ , zahamowanie czynności szpiku kostnego postępujące do agranulocytozy ^j , ból głowy, uczucie zmęczenia, senność, parestezje, nieostre widzenie, krwawienia w różnych częściach ciała, powikłania płucne spowodowane śródmiąższowym zapaleniem pęcherzyków płucnych lub zapaleniem tkanki płucnej oraz zgon związany z tymi powikłaniami, ostry obrzęk płuc, biegunka, wysypka, rumień, świąd, mocznica
Produkt leczniczy Metotreksat Accord	
utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, zapalenie i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej i gardła ^a , zapalenie jamy ustnej, niestrawność, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny	<i>Herpes zoster</i> , leukocytopenia, małopłytkowość, niedokrwistość, bóle głowy, zmęczenie, senność, powikłania płucne wskutek śródmiąższowego zapalenia pęcherzyków płucnych/zapalenia płuc i związane z tym zgony ^{b,j} , biegunka ^a , osutka, rumień, świąd
Produkt leczniczy Nordimet	
zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, zmniejszenie łaknienia, ból brzucha, nieprawidłowe	leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, ból głowy, zmęczenie, senność, zapalenie płuc, śródmiąższowe

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
wyniki badań czynności wątroby (zwiększenie aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i zwiększenie stężenia bilirubiny)	zapalenie pęcherzyków płucnych lub płuc, często z towarzyszącą eozynofilią ^e , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, osutka, rumień, świąd
Produkt leczniczy Trexan**	
x	zakażenia, leukopenia, ból głowy, senność ^k , zawroty głowy, zmęczenie, zapalenie jamy ustnej, anoreksja, nudności, wymioty, biegunka, podwyższenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), wysypka rumieniowa, łysienie

AlAT (GPT) – aminotransferaza alaninowa; AspAT (GOT) – aminotransferaza asparaginianowa;

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

**Preparat do stosowania doustnego.

a) Zwłaszcza w pierwszych 24–48 godzinach po podaniu metotreksatu.

b) Niezależnie od dawki i czasu trwania leczenia metotreksatem.

c) Może być śmiertelne.

d) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methofill w postaci 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce.

e) Objawy wskazujące na możliwość poważnego uszkodzenia płuc/ciężkiego uszkodzenia tkanki płucnej (śródmiażdżowe zapalenie płuc) to: suchy kaszel bez odpluwania/bez odsztuszenia wydzieliny/nieproduktywny kaszel, duszność, gorączka.

f) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methofill w postaci 2,5 g, tabletki oraz 10 mg, tabletki.

g) Dotyczy tylko produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe w postaci 10 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań oraz 100 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

h) Dotyczy produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe w postaci 2,5 mg, tabletki, 5 mg, tabletki oraz 10 mg, tabletki.

i) Każdy z tych objawów może występować w postaci izolowanej lub łącznie.

j) Typowe objawy mogą obejmować: ogólne złe samopoczucie, suchy, drażniący kaszel; duszność przechodząca w duszność spoczynkową, ból w klatce piersiowej, gorączka. Jeśli istnieje podejrzenie takich powikłań, należy natychmiast przerwać leczenie metotreksatem i wykluczyć zakażenie (w tym zapalenie płuc).

k) Dotyczy tylko produktu leczniczego Trexan w postaci 2,5 mg, tabletki.

Status rejestracyjny

Metotreksat (produkt leczniczy Trexan, podmiot odpowiedzialny Orion Corporation) otrzymał w dniu 7 czerwca 1990 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które zostało przedłużone 16 grudnia 2013 roku [118].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku, produkty lecznicze Ebetrexat, Metex, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Metotab, Namaxir i Trexan są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia), natomiast produkty lecznicze Metotrexat-Ebewe i Trexan są refundowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) [92].

Wśród refundowanych preparatów zawierających metotreksat we wskazaniu onkologicznym refundowane są jedynie produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe oraz Trexan:

- we wskazaniu nowotwory złośliwe w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) refundowane są produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe (tabletki) oraz Trexan (tabletki),
- w terapii CTCL podtypu MF w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) refundowane są produkty lecznicze Methotrexat-Ebewe (tabletki, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz Trexan (tabletki) [92].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 32.
Preparaty metotreksatu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [115]

Preparat	Wytwórca
Jylamvo**	Quay Pharmaceuticals Limited**
Ebetrexat	Salutas Pharma GmbH, Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Metex	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Metex PEN	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Methofil**	Wessling Hungary Kft., Accord Healthcare Limited**
Methotrexat-Ebewe**	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG**, Salutas Pharma GmbH, Lek Pharmaceuticals d.d.**
Methotrexate Orion**	Orion Corporation**, Orion Pharma**
Metotab**	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**
Metotreksat Accord	Wessling Hungary Kft., Accord Healthcare Limited
Namaxir	Actavis Italy S.p.A., S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Nordimet	Cenexi-Laboratoires, Thissen SA, QPharma AB
Trexan**	Orion Corporation**

**Preparat do stosowania doustnego.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Prochorec-Sobieszek M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_klasyfikacja.pdf (20.3.2018).
2. LRF. (2012) T-Cell Lymphoma. Dostęp: <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/tcell/> (9.4.2018).
3. Sokołowska-Wojdyło M, Lech-Marańda E, Placek W, Meder J, Zaucha JM, Walewski J. (2010) Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. Rekomendacje Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (PLRG). *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 6(1):29–47.
4. Warzocha K, Robak T, Meder J, Dmoszyńska A. Nowotwory limfoproliferacyjne. Chłoniaki nie-Hodgkina *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* Kraków 2017.
5. Sokołowska-Wojdyło M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Pierwotne chłoniaki skóry. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_pierwotne_chloniaki_skory.pdf (1.3.2018).
6. Sokołowska-Wojdyło M. Pierwotne chłoniaki skóry *Onkologia kliniczna* Tom 3. Gdańsk 2015.
7. IHiT. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Typy chłoniaków niezziarnicznych. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/typy-chloniakow-nieziarnicznych.html> (6.4.2018).
8. IHiT. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Chłoniak skórnny T-komórkowy. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-skornny-t-komorkowy.html> (6.4.2018).
9. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht, Ladetto. (2018) Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 29(suppl_4):iv30–iv40.
10. Wilcox RA. (2016) Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 91(1):151–165.
11. Sokołowska-Wojdyło M, Maj J, Robak E, Placek W, Wojas-Pelc A, Jankowska-Konsur A, Olek-Hrab K, Gniadecki R, Rudnicka L. (2017) Primary cutaneous lymphomas – diagnostic and therapeutic guidelines of the Polish Dermatological Society. *Przegl Dermatol* 104(3):243–268.
12. Kuśnierczyk P. (2010) Budowa i funkcja immunoglobulinopodobnych receptorów naturalnych komórek cytotoksycznych u człowieka. *Chemistry, Environment, Biotechnology* XIV:165–174.
13. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-2016- WHO Version for 2016. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (5.4.2018).
14. Klasyfikacja ICD-10. Onkologia online. C84 - Obwodowy i skórnny chłoniak z komórek T. Dostęp: http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/1338,obwodowy_i_skornny_chloniak_z_komorek_t (5.4.2018).
15. Vargas TJ de S, Jorge SB, Gonzaga YB de M. (2017) CD30-positive cutaneous lymphoma: report of four cases with an emphasis on clinicopathological correlations. *An Bras Dermatol* 92(1):86–91.
16. LRF. (2017) Lymphoma Research Foundation. Getting the Facts. Cutaneous T-Cell Lymphoma. Dostęp: https://www.lymphoma.org/wp-content/uploads/2017/06/LRF_FACTSHEET_Cutaneous_TCell_Lymphoma_CTCL.pdf (9.4.2018).
17. EMA. (2017) Assessment report. Adcetris (EMA/753626/2017). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002455/WC500242962.pdf (9.4.2018).
18. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, Gniadecki R, Klemke C-D, Ortiz-Romero PL, Papadavid E, Pimpinelli N, Quaglino P, Ranki A, Scarisbrick J, Stadler R, i in. (2017) European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur. J. Cancer* 77:57–74.
19. (2014) Orphanet. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21147&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cutaneous-T-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&title=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=21147&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=cutaneous-T-cell-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&title=Primary-cutaneous-anaplastic-large-cell-lymphoma&search=Disease_Search_Simple) (9.4.2018).
20. (2014) Orphanet. Pierwotnie skórnny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek. Dla pracowników służby zdrowia. Dostęp: <https://www.orpha.net/data/patho/PL/PierwotnieSkornnyChloniakAnaplastycznyZDuzychKomorek-PlplABS21147.pdf> (9.4.2018).
21. (2009) Orphanet. Mycosis fungoides and variants. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18054&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Mycosis-fungoides-and-variants&title=Mycosis-fungoides-and-variants&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=18054&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Mycosis-fungoides-and-variants&title=Mycosis-fungoides-and-variants&search=Disease_Search_Simple) (9.4.2018).

22. Orphanet. Education. Orphanet Reports Series/Procedures. Dostęp: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education.php?lng=EN> (9.4.2018).
23. (2009) Orphanet. Classic mycosis fungoides. Dostęp: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3400&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Classic-mycosis-fungoides&title=Classic-mycosis-fungoides&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3400&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mycosis-fungoides&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Classic-mycosis-fungoides&title=Classic-mycosis-fungoides&search=Disease_Search_Simple) (9.4.2018).
24. Board PATE. (2018) Mycosis Fungoides (Including Sézary Syndrome) Treatment (PDQ®). National Cancer Institute (US) Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65849/> (9.4.2018).
25. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowicz A, Querfeld C. (2014) Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70(2):205.e1–16; quiz 221–222.
26. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowicz A, Querfeld C. (2014) Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70(2):223.e1–17; quiz 240–242.
27. WHO. *Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*. Tom I. 2008.
28. AOTMiT. (2018) Zlecenie nr 112/2018 (w toku). Targretin, bexarotene, kapsułki à 75 mg, we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD-10: C84.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5579-112-2018-zlc> (11.7.2018).
29. Campbell SM, Peters SB, Zirwas MJ, Wong HK. (2010) Immunophenotypic Diagnosis of Primary Cutaneous Lymphomas. *J Clin Aesthet Dermatol* 3(10):21–25.
30. Human CD antigen chart. CD30+. Dostęp: <http://www.abcam.com/primary-antibodies/human-cd-antigen-guide> (10.4.2018).
31. ChPL Adcetris (brentuksymabu vedotin). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf.
32. Cluster of Differentiation. CD30+. Dostęp: http://www.sciencegateway.org/resources/prow/guide/987522133_g.htm (10.4.2018).
33. Brentuximab vedotin w terapii chłoniaków CD30+. Dostęp: <http://ziarniczlosliwa.pl/brentuximab-vedotin-w-terapii-chloniakow-cd30/> (10.4.2018).
34. Prince HM. (2015) CD30 As a Target for the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 33(32):3691–3696.
35. Vaklavas C, Forero-Torres A. (2012) Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 3(4):209–225.
36. Orphanet Report Series. (2018) Prevalence and incidence of rare diseases. Bibliografic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Number 2. Dostęp: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf (9.4.2018).
37. Orphanet Report Series. (2018) Prevalence and incidence of rare diseases. Bibliografic data. Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). Number 1. Dostęp: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf (9.4.2018).
38. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. (2013) Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol* 149(11):1295–1299.
39. KRN. Nowotwory złośliwe w Polsce w latach 2002-2015. Raporty roczne. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/publikacje/> (10.4.2018).
40. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. (2017) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf (9.4.2018).
41. KRN. Raporty Krajowego Rejestru Nowotworów. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (21.5.2018).
42. (2014) Wniosek o objęcie refundacją leku Targretin (beksaroten) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórniego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego” Analiza weryfikacyjna (Nr: AOTM-BP-4351-3/2014). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/275/AWA/275_AOTM_BP_4351_3_14_Targretin_AWA_2014.12.08.pdf.
43. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (12.4.2018).
44. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, Rozati S, Nagpal S, Krathen M, Reddy S, Hoppe RT, Nguyen-Lin A, Weng W-K, Armstrong R, Pulitzer M, i in. (2015) Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J. Clin. Oncol.* 33(32):3750–3758.

45. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. (2009) CD30 expression and proliferative fraction in non-transformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 33(12):1860–1868.
46. NCCN. (2018) NCCN Guidelines Version 5.2018. T-Cell Lymphomas. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf (21.5.2018).
47. Sokołowska-Wojdyło M, Walewski J, Jędrzejczak WM, Robak T, Prochorec-Sobieszek M, Zaucha JM, Jankowska-Konsur A, Słowińska M, Chmielowska E, Rudnicka L, Giebel S. (2018) Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+. *Hematologia* 9(2):83–89.
48. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, Stadler R, Wood GS, Beylot-Barry M, Pham-Ledard A, Foss F, Girardi M, Bagot M, Michel L, Battistella M, i in. (2015) Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *J. Clin. Oncol.* 33(32):3766–3773.
49. Sokołowska-Wojdyło M, Nowicki R. (2013) Różnicowanie chłoniaków pierwotnie skórnych i atopowego zapalenia skóry - problem coraz bardziej aktualny. *Alergia Astma Immunologia* 18(1):25–31.
50. Bagherani N, Smoller BR. (2016) An overview of cutaneous T cell lymphomas. *F1000Res* 5:.
51. IHiT. (2012) Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Czynniki ryzyka i przyczyny chłoniaków nieziarnicznych. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/Czynniki-ryzyka-i-przyczyny-chloniakow-nieziarnicznych.html> (10.4.2018).
52. AHS. (2018) Lymphoma. Clinical Practice Guideline LyHE-002. Version 11. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (20.3.2018).
53. Mitteldorf C, Grabbe S, Stadler R. (2017) WHO-Klassifikation und klinisches Spektrum der kutanen Lymphome. *Hautarzt* 68(9):682–695.
54. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, Zinzani PL, Wolter P, Sanches JA, Ortiz-Romero PL, Akilov OE, Geskin L, Trotman J, Taylor K, Dalle S, i in. (2017) Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 390(10094):555–566.
55. Gru AA, Kim J, Pulitzer M, Guitart J, Battistella M, Wood GS, Cerroni L, Kempf W, Willemze R, Pawade J, Querfeld C, Schaffer A, Pincus L, Tetzlaff M, Duvic M, i in. (2018) The Use of Central Pathology Review With Digital Slide Scanning in Advanced-stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: A Multi-institutional and International Pathology Study. *Am. J. Surg. Pathol.* 42(6):726–734.
56. Warzocha K. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlane_B.pdf (11.4.2018).
57. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, Ralfkiaer E, Chimenti S, Diaz-Perez JL, Duncan LM, Grange F, Harris NL, Kempf W, Kerl H, Kurrer M, i in. (2005) WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105(10):3768–3785.
58. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. (2004) The pathogenesis of mycosis fungoides. *N. Engl. J. Med.* 350(19):1978–1988.
59. Kadin ME, Hughey LC, Wood GS. (2014) Large-cell transformation of mycosis fungoides—differential diagnosis with implications for clinical management: A consensus statement of the US Cutaneous Lymphoma Consortium. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(2):374–376.
60. Pulitzer M, Myskowski PL, Horwitz SM, Querfeld C, Connolly B, Li J, Murali R. (2014) Mycosis fungoides with large cell transformation: clinicopathological features and prognostic factors. *Pathology* 46(7):610–616.
61. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wain EM, Wilkins B, Fields PA, Dean A, Webb K, Scarisbrick J, i in. (2010) Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J. Clin. Oncol.* 28(31):4730–4739.
62. Klemke C-D, Mansmann U, Poenitz N, Dippel E, Goerdts S. (2005) Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br. J. Dermatol.* 153(1):118–124.
63. Haggood G, Pickles T, Sehn LH, Villa D, Klasa R, Scott DW, Gerrie AS, Gascoyne RD, Slack GW, Parsons C, Morris JW, Connors JM, Savage KJ. (2017) Outcome of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a 20-year British Columbia Cancer Agency experience. *Br. J. Haematol.* 176(2):234–240.
64. Demierre Marie-France, Gan Stephanie, Jones Judy, Miller Donald R. (2006) Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life. *Cancer* 107(10):2504–2511.
65. Sampogna F, Frontani M, Baliva G, Lombardo GA, Alvetreti G, Di Pietro C, Tabolli S, Russo G, Abeni D. (2009) Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 160(4):815–822.

66. Beynon T, Selman L, Radcliffe E, Whittaker S, Child F, Orlowska D, Morgans C, Morris S, Harding R. (2015) „We had to change to single beds because I itch in the night”: a qualitative study of the experiences, attitudes and approaches to coping of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.* 173(1):83–92.
67. Selman LE, Beynon T, Radcliffe E, Whittaker S, Orlowska D, Child F, Harding R. (2015) „We’re all carrying a burden that we’re not sharing”: a qualitative study of the impact of cutaneous T-cell lymphoma on the family. *Br. J. Dermatol.* 172(6):1581–1592.
68. Orlowska D, Selman LE, Beynon T, Radcliffe E, Whittaker S, Child F, Harding R. (2018) „It’s a traumatic illness, traumatic to witness.” A qualitative study of the experiences of bereaved family caregivers of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Br. J. Dermatol.*
69. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, Scarisbrick J, Beynon T. (2013) Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage* 45(1):114–119.
70. Vij A, Duvic M. (2012) Prevalence and severity of pruritus in cutaneous T cell lymphoma. *Int. J. Dermatol.* 51(8):930–934.
71. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, Wood GS, Willemze R, Demierre M-F, Pimpinelli N, Bernengo MG, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Estrach T, Guitart J, i in. (2011) Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J. Clin. Oncol.* 29(18):2598–2607.
72. (2019) Badanie jakości życia polskich pacjentów z CTCL oraz wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie.
73. Dalal MR, Mitchell S, McCloskey C, Zagadailov E, Gautam A. (2017) Is Durability of Response Reported in Refractory CTCL: A Systematic Review. *Blood* 130(Suppl 1):5598–5598.
74. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (13.4.2018).
75. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (13.4.2018).
76. Field H, Gao L, Motwani P, Wong HK. (2016) Pruritus Reduction with Systemic Anti-lymphoma Treatments in Patients with Cutaneous T Cell Lymphoma: A Narrative Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 6(4):579–595.
77. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. (2012) Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67(4):760–768.
78. Cieślak B, Podbielska H. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica* 21(2):102–135.
79. Baranowska A, Krajewska-Kułak E, Szyszko-Perłowska A, Bieleń A, Jankowiak B, Rozwadowska E. (2011) Problem jakości życia w dermatologii. *Nursing Topic* 19(1):109–115.
80. Miniszewska J. (2012) Jakość życia osób chorych na łuszczycę - rola czynników psychologicznych (Model złożonych zależności). *Psychologia Jakości Życia* 11(2):173–192.
81. Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S, Furue M, Blome C, Augustin M, Ständer S, Szepietowski JC. (2012) Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm. Venereol.* 92(5):497–501.
82. Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, Hackl NA, Heading G. (2011) Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. *Ann Oncol* 22(10):2179–2190.
83. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. (1997) Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 133(11):1433–1440.
84. EQ-5D-3L. Health Questionnaire. English version for the UK (Validated for Ireland). Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/10/Sample_UK_English_EQ-5D-3L_Paper_Self_complete_v1.0_ID_23963.pdf.
85. Reenen M van, Oppe M. (2015) EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf (2.8.2018).
86. Ritchie G, Gasper H, Man J, Lord S, Marschner I, Friedlander M, Lee CK. (2018) Defining the Most Appropriate Primary End Point in Phase 2 Trials of Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Solid Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 4(4):522–528.
87. (2015) Refundacja Adcetrisu. Budowa i zasada działania leku Adcetris (Brentuksymab vedotin). Dostęp: <http://www.refundacjaadcetrisu.pl/2015/06/10/budowa-i-zasada-dzialania-leku-adcetris-brentuksymab-vedotin/> (18.4.2018).
88. Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, Krzemieniecki K, Sacha T, Łacko A, Grela-Wojewoda A, Wysocki WM, Hetnał M, Małecki K. Leczenie nowotworów *Interna Szczeklika Podręcznik Chorób Wewnętrznych* 2017.

89. Grabarska A, Dmoczyńska-Graniczka M, Nowosadzka E, Stepulak A. (2013) Inhibitory deacetylaz histonów - mechanizmy działania na poziomie molekularnym i zastosowanie kliniczne. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* (67):722–735.
90. LC. (2014) London Cancer. Guidelines for Cutaneous Lymphoma and Referral to Cutaneous Lymphoma Supranetwork. Version 1.0. Dostęp: <http://www.londoncancer.org/media/76379/london-cancer-cutaneous-lymphoma-guidelines-v1.0-january-2014.pdf> (3.4.2018).
91. LCA. (2014) LCA Skin Clinical Guidelines. Dostęp: http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/media/74850/LCA_SkinClinicalGuidelines_FINAL.pdf (3.4.2018).
92. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/documents/292343/436711/SOLR-zalacznik-do-obwieszczenia1.pdf/c7244e03-270a-8eee-58ec-db68ab7fb909>.
93. (2017) Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Załącznik nr 4). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-622017dsoz,6604.html>.
94. (2017) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 maja 2017 roku zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170000946/O/D20170946.pdf>.
95. (2016) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20160000357/O/D20160357.pdf>.
96. Lech-Marañda E. (2010) Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry. *Acta Haematologica Polonica* 2010 41(3):343–355.
97. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 marca 2012 r. w sprawie sprowadzania z zagranicy produktów leczniczych niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta dopuszczonych do obrotu bez konieczności uzyskiwania pozwolenia. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000349/O/D20120349.pdf>.
98. www.ideo.pl ideo-. Zasady wystawiania recept na leki refundowane przez NFZ. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/recepty-i-leki/> (23.5.2018).
99. NICE. (2019) Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma Technology appraisal guidance [TA577]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta577/resources/brentuximab-vedotin-for-treating-cd30positive-cutaneous-tcell-lymphoma-pdf-82607147844037>.
100. PBAC. (2018) Brentuximab vedotin. Public Summary Document - November 2018 PBAC Meeting. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/brentuximab-vedotin-psd-november-2018.pdf>.
101. HAS. (2019) Commission de la Transparence. Brentuximab vedotin. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16947_ADCESTRIS_PIC_EI_Avis3_CT16947.pdf.
102. SMC. brentuximab vedotin (Adcetris) IN treatment of adult patients with CD30+ cutaneous T-cell lymphoma after at least one prior systemic therapy. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brentuximab-vedotin-adcetris-non-submission-smc2098/> (2.8.2018).
103. AOTMiT. (2019) Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. proszku; kod EAN: 5909991004545, w ramach kategorii dostępności: program lekowy: „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)” 66/2019 ZLC. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5989-66-2019-zlc> (7.5.2019).
104. SMC. Bexarotene capsules Targretin® (No. 14/02). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/BexaroteneAdvice_8-11-02_.pdf (28.3.2018).
105. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 198/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C84.0 i C84.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2014/178/REK/RP_198_2014_beksaroten.pdf.
106. AOTMiT. Rekomendacja nr 25 7/2014 z dnia 15 grudnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Targretin, beksaroten, kapsułki miękkie, 75 mg, 100 kapsulek, w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie chłoniaka skórnego T-komórkowego (CTCL): ICD-10 C84.0 – ziarniniak grzybiasty lub ICD-10 C84.1 – choroba Sezary’ego”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/275/REK/RP_257_2014_Targretin.pdf (28.3.2018).
107. (2009) Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/13/2009 z dnia 22 czerwca 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych beksarotenu (Targretin®) w leczeniu skórnych chłoniaków T-komórkowych. Dostęp: http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_45_13_2009_beksaroten_Targretin.pdf.

108. AOMTIT. (2013) Rekomendacja nr 186/2013 z dnia 30 grudnia 2013r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie beksarotenu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C84, C84.0, C84.1, C84.5, C85.7, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. Dostęp: http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2013/290/REK/RP_186_2013_beksaroten.pdf.
109. Opinia nr 24/2018z dnia 18 lipca 2018r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków Targretin (beksaroten), we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ICD - 10: C84.5) w ramach ratunkowego dostępu do technologii leków ych. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/112/REK/Rdtl_24_2018_Targretin.pdf.
110. NFZ. (2017) UCHWAŁA Nr 4/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html> (30.3.2018).
111. NFZ. (2018) UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html> (30.3.2018).
112. NFZ. (2016) UCHWAŁA Nr 7/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 marca 2016 r. r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html> (11.7.2018).
114. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (15.5.2018).
115. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509 (19.4.2018).
116. ChPL Targretin (bexarotene). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000326/WC500034208.pdf.
117. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) tabletki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9044>.
118. ChPL Trexan (metotreksat) 2,5mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6775>.
119. ChPL Trexan (metotreksat) 10mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21605>.
120. ChPL Jylamvo (metotreksat). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003756/WC500225925.pdf.
121. ChPL Methofill (metotreksat) tabletki. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=38081>.
122. ChPL Methotrexate Orion (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34945>.
123. ChPL Metotab (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29884>.
124. ChPL Ebetrexat (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21728>.
125. ChPL Metex (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22966>.
126. ChPL Methofill (metotreksat) roztwór. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35586>.
127. ChPL Namaxir (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33884>.
128. ChPL Metex PEN (metotreksat). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=15862>.
129. ChPL Nordimet (metotreksat). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160818135520/anx_135520_pl.pdf.
130. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) roztwór. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4320>.

131. ChPL Methotrexat Ebewe (metotreksat) koncentrat. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4321>.
132. ChPL Metotreksat Accord (metotreksat) roztwór. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34066>.
133. ChPL Metotreksat Accord (metotreksat) koncentrat. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34067>.
134. Cieślak B, Podbielska H. (2015) Przegląd wybranych kwestionariuszy oceny jakości życia. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica, Inżynieria Biomedyczna* 21(2):102–135.
135. (2015) EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Dostęp: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf (6.3.2018).
136. FACIT. Questionnaire FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General (constitutes the core of all subscales; the FACT-G can be used with patients of any tumor type). Dostęp: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires> (20.4.2018).
137. ChPL Encorton (prednizon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1680> (27.3.2018).
138. ChPL Encortolon (prednizon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2201> (27.3.2018).
139. ChPL Polcortolon (triamcynolon). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5409> (27.3.2018).
140. ChPL Medrol (metylprednizonol). Dostęp: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4230> (27.3.2018).
141. ChPL Depo-Medrol (metyloprednizonol). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/DepoMedrol_zawies_40mg.pdf (27.3.2018).
142. ChPL Metypred (metylprednizonol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf> (27.3.2018).
143. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2018/02/solr-zalacznik-do-obwieszczenia-1.pdf>.
144. (2017) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2017/45/journal/3754.
145. ChPL Mitoxantron-Ebewe (mitoksantron). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=28828>.

9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowań na obwodowego i skórniaka z komórek T (C84) według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2010–2015 [41]	12
Tabela 2.	Roczne liczby zgonów z powodu obwodowego i skórniaka z komórek T dla rozpoznania C84 zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w latach 2010–2015 [41]	12
Tabela 3.	Epidemiologia CTCL ogółem	13
Tabela 4.	Częstość występowania MF wśród pacjentów z CTCL	14
Tabela 5.	Epidemiologia MF oraz częstość występowania ekspresji CD30+ w MF	14
Tabela 6.	Częstość występowania pcALCL wśród pacjentów z CTCL	15
Tabela 7.	Epidemiologia pcALCL oraz częstość występowania ekspresji CD30+ w pcALCL	15
Tabela 8.	Badania pomocnicze w rozpoznaniu CTCL [11, 47]	18
Tabela 9.	Charakterystyka histopatologiczna MF [5, 6, 11]	18
Tabela 10.	Charakterystyka histopatologiczna pcALCL [5, 6, 11]	19
Tabela 11.	Immunofenotyp MF [4]	19
Tabela 12.	Immunofenotyp pcALCL [4]	19
Tabela 13.	Częstość występowania świądu wśród pacjentów z CTCL [69, 70]	27
Tabela 14.	Metodyka badania jakości życia polskich pacjentów z CTCL [72]	28
Tabela 15.	Kryteria mSWAT i ocena progresji/remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców pacjenta to 1% powierzchni ciała) [5, 6, 11, 54]	38
Tabela 16.	Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu chorego według kryteriów mSWAT [5, 6, 11]	38
Tabela 17.	Terapia miejscowa CTCL [5, 6, 88]	42
Tabela 18.	Metody fototerapii UV stosowane w leczeniu CTCL [5, 6, 88]	42
Tabela 19.	Terapia systemowa CTCL [5, 6, 88, 89]	43
Tabela 20.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii MF	44
Tabela 21.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii pcALCL z obecnością ekspresji CD30+	46
Tabela 22.	Finansowanie beksarotenu ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.66 we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0) [92]	48
Tabela 23.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych w terapii pacjentów z CTCL	52
Tabela 24.	Liczba pacjentów z MF lub SS przyjmujących lek beksaroten w ramach programu lekowego B.66 (dane NFZ) [110–112]	53
Tabela 25.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem brentuksymabu vedotin (produkt leczniczy Adcetris) [31]	60
Tabela 26.	Preparaty brentuksymabu vedotin dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [115]	61
Tabela 27.	Początkowe dawkowanie beksarotenu (produktu leczniczego Targretin) [116]	62
Tabela 28.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem beksarotenu (produkt leczniczy Targretin) [116]	63
Tabela 29.	Preparaty beksarotenu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [115]	64
Tabela 30.	Dostępne doustne postacie farmaceutyczne metotreksatu (produkty lecznicze Jylamvo, Methofill, Methotrexat-Ebewe, Methotrexate Orion, Metotab, Trexan) [117–123]	65
Tabela 31.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem metotreksatu [117–133]	69
Tabela 32.	Preparaty metotreksatu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [115]	71
Tabela 33.	Algorytm diagnostyki wczesnych postaci MF (wczesna postać ≥ 4 pkt.) obejmujący kryteria kliniczne, histologiczne, immunopatologiczne oraz klonalną rearanżację genów [11]	82
Tabela 34.	Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu CTCL wg ISCL/EORTC (TNMB) [5, 6, 11]	82

Tabela 35.	Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne CTCL wg ISCL/EORTC [5, 6, 11].....	84
Tabela 36.	Stopień zaawansowania klinicznego NHL (w tym CTCL) wg skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds)* [56].....	85
Tabela 37.	Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla NHL (w tym CTCL) [4, 56].....	85
Tabela 38.	Charakterystyka skal stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z CTCL	86
Tabela 39.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu MF [11, 18, 46, 52]	92
Tabela 40.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu MF	93
Tabela 41.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu pcALCL [11, 46]	99
Tabela 42.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu pcALCL.....	99
Tabela 43.	Leki ujęte w wykazie otwartym we wskazaniu MF, pcALCL [92, 115]	101
Tabela 44.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0), pcALCL (ICD-10 C84.5)* [92, 115, 145]	102
Tabela 45.	Finansowanie ze środków publicznych światłolecznictwa (fototerapii) w chorobach skóry w Polsce [93–95]	104
	105
	105
	106
	106
	107

Rysunki

Rysunek 1.	Klasyfikacja chłoniaków nie-Hodgkina oraz CTCL [1, 5, 7].....	11
Rysunek 2.	Klasyczny algorytm oceny immunofenotypowej CTCL z dominującą lokalizacją skórnią (naskórek i/lub skóra właściwa, wg Campbell 2010) [29]	20
Rysunek 3.	Zmiany skórne w MF w zależności od etapu ich występowania wg PTOK 2013/Zalecenia Onkologia Kliniczna 2015 i PTD 2017 [5, 6, 11].....	23
Rysunek 4.	Rokowanie pacjentów z MF (opracowanie na podstawie [5, 6, 48, 60, 61])	23
Rysunek 5.	Strefy życia zaburzone przez CTCL	27
Rysunek 6.	Budowa BV (opracowanie na podstawie [31, 87])	41
Rysunek 7.	Mechanizm działania BV (opracowanie na podstawie [31, 87]).....	42
Rysunek 8.	Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla MF [5, 6, 9, 11, 18, 25, 26, 46, 52, 90, 91].	46
Rysunek 9.	Podsumowanie zaleceń terapeutycznych dla pcALCL [5, 6, 9, 11, 46, 52]	47

Wykresy

Wykres 1.	Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na CTCL dla rozpoznania ICD-10 C84 wg danych ZUS [43]	13
Wykres 2.	Liczba zaświadczeń lekarskich osób chorych na CTCL dla rozpoznania ICD-10 C84 wg danych ZUS [43]	14
Wykres 3.	Odsetek pacjentów z MF z 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od rozległości nacieku chłoniakowego (2017 rok) [11].....	24
Wykres 4.	Odsetek pacjentów z MF z 5-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od stopnia zaawansowania choroby (2017 rok) [11]	24

Wykres 5.	Odsetek pacjentów z MF z 5- i 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od stopnia zaawansowania choroby (2010 rok) [61]	24
Wykres 6.	Odsetek pacjentów z MF z 5- i 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z MF w zależności od występowania czynników obciążających rokowanie (2010, 2014 rok) [60, 61]	25
Wykres 7.	Odsetek pacjentów z pcALCL z 5- i 10-letnim przeżyciem – rokowanie pacjentów z pcALCL (2017 rok) [11].....	26
Wykres 8.	Płeć pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	29
Wykres 9.	Wiek pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	29
Wykres 10.	Opiekun pacjenta z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	30
Wykres 11.	Ocena sytuacji finansowej pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72]	30
Wykres 12.	Wykształcenie pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	30
Wykres 13.	Wielkość miejscowości zamieszkania pacjentów z CTCL wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	30
Wykres 14.	Od jak dawna pacjent z CTCL choruje – moment wystąpienia po raz pierwszy objawów choroby wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	31
Wykres 15.	Wartość (pkt) indeksu Skindex-29 [72].....	31
Wykres 16.	Długi okres diagnostyki – odczucia pacjentów [72]	32
Wykres 17.	Wpływ choroby na codzienne życie pacjentów z CTCL – ogólnie [72]	33
Wykres 18.	Sprawność fizyczna pacjentów z CTCL [72].....	33
Wykres 19.	Skala wpływu choroby na samodzielność [72]	34
Wykres 20.	Postawy, emocje i relacje społeczne pacjentów z CTCL [72].....	34
Wykres 21.	Wpływ choroby na pracę zawodową u pacjentów z CTCL [72]	35
Wykres 22.	Informacje, których brakowało pacjentom z CTCL w momencie postawienia diagnozy wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	35
Wykres 23.	Informacje, których brakuje pacjentom z CTCL aktualnie (lub chcialiby je pogłębić) wg kwestionariuszy pacjenckich [72].....	36

ANEKS A. DIAGNOSTYKA I KLASYFIKACJE CTCL

Tabela 33.

Algorytm diagnostyki wczesnych postaci MF (wczesna postać ≥ 4 pkt.) obejmujący kryteria kliniczne, histologiczne, immunopatologiczne oraz klonalną rearanżację genów [11]

Charakterystyka	Kryteria główne	Kryteria dodatkowe	Punktacja
Obraz kliniczny	Nieustępujące lub postępujące zmiany plamisto-rumieniowe (<i>patches</i>) lub naciekowe (<i>plaques</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany zlokalizowane na skórze nieekspozowanej na UV Zmiany o zmiennym kształcie i rozmiarach Poikilodermia 	<ul style="list-style-type: none"> Obecne kryterium główne i 2 kryteria dodatkowe – 2 pkt. Obecne kryterium główne i 1 kryterium dodatkowe – 1 pkt.
Zmiany histologiczne	Powierzchniowy naciek limfocytarny	<ul style="list-style-type: none"> Epidermotropizm bez cech spongiozy Atypia limfocytów (komórki z powiększonymi, hiperchromatycznymi jądrami lub jądrami o nieregularnym, mózgokształtnym obrysie) 	<ul style="list-style-type: none"> Obecne wszystkie cechy – 2 pkt. Obecne kryterium główne i 1 kryterium dodatkowe – 1 pkt.
Zaburzenia molekularne	Klonalna rearanżacja genu TCR	–	Tak – 1 pkt.
Zaburzenia immunopatologiczne	<ul style="list-style-type: none"> CD2+, CD3+ i/lub CD5+ na <10% komórek T CD7+ na <10% komórek T Niezgodność pod względem ekspresji antygenów CD2, CD3, CD5 lub CD7 na skórnym komórkach T w naskórku i skórze (brak ekspresji w naskórku) 	–	–

Tabela 34.

Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu CTCL wg ISCL/EORTC (TNMB) [5, 6, 11]

Stopień wg klasyfikacji ISCL/EORTC (TNMB)	Charakterystyka	
Zmiany skórne		
T1	Tylko zmiany rumieniowe*, grudki i/lub zmiany naciekowe** pokrywające <10% powierzchni skóry	
T1	T1a	Tylko zmiany rumieniowe (<10% powierzchni skóry)
	T1b	Zmiany rumieniowe i naciekowe (<10% powierzchni skóry)
T2	Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające $\geq 10\%$ powierzchni skóry	
T2	T2a	Tylko zmiany rumieniowe ($\geq 10\%$ powierzchni skóry)
	T2b	Zmiany rumieniowe i naciekowe ($\geq 10\%$ powierzchni skóry)
T3	Co najmniej jeden guz*** (średnica ≥ 1 cm)	
T4	Zlewne zmiany rumieniowe pokrywające $\geq 80\%$ powierzchni skóry	

Stopień wg klasyfikacji ISCL/EORTC (TNMB)	Charakterystyka
	<p>*Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest w sposób istotny uniesiona i twarda. Należy odnotować nadmierną pigmentację, niedostateczną pigmentację, złuszczenie, strupy, po kilodermię;</p> <p>**Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Należy odnotować dodatkowe cechy, tak jak w przypadku zmiany rumieniowej, oraz uwzględnić ewentualny folikulotropizm, transformację wie kokomórkową (>25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3;</p> <p>***Zmiana lita o średnicy ≥ 1 cm wrastająca w głąb skóry i/lub ponad jej poziom. Należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajęta okolice ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa);</p>

Zmiany węzłowe	
N0	W badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych* obwodowych węzłów chłonnych (tj. szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana
N1	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1. (<i>Dutch 1</i>) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0–2
N1	N1a Pol klonalne**
	N1b Monoklonalne**
N2	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2. (<i>Dutch 2</i>) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3
N2	N2a Pol klonalne**
	N2b Monoklonalne**
N3	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3.–4. (<i>Dutch 3–4</i>) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 4; poli- lub monoklonalne**
Nx	W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe* obwodowe węzły chłonne; bez potwierdzenia histologicznego

*Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny, twardy, nieregularny obwodowy węzeł chłonny, także w pakietach, a bo nieruchomy względem podłoża lub skóry, lub o średnicy $\geq 1,5$ cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych w rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w opisanej klasyfikacji;

**Klonalność komórek T określa się metodą PCR lub Southern Blot, oceniając klonalność rearanzacji genów TCR;

Stopnie zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych		
Stopień wg klasyfikacji ISCL/EORTC (TNMB)	System holenderski (<i>Dutch system</i>)	NCI-VA
N1	Stopień 1.: odczynowe zapalenie węzłów chłonnych (DL, ang. <i>dermatopathic lymphadenopathy</i>)	LN0: brak atypowych limfocytów LN1: przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty (nie tworzące grup) LN2: liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3–6 komórek
N2	Stopień 2.: DL; wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgokształtnych jąder komórkowych $>7,5 \mu\text{m}$)	LN3: skupiska atypowych limfocytów; zachowana architektura węzła chłonnego
N3	Stopień 3.: częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach (CMCs, ang. <i>cerebriform mononuclear cells</i>)	LN4: częściowe/całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe
	Stopień 4.: całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego	

Zmiany w narządach wewnętrznych	
M0	Bez zajęcia narządów wewnętrznych
M1	Zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie histopatologiczne* oraz wskazanie zajętego narządu)

Stopień wg klasyfikacji ISCL/EORTC (TNMB)	Charakterystyka	
*W przypadku wątroby i śledziony można stosować kryteria obrazowe;		
Zmiany we krwi obwodowej		
B0	Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub $\leq 5\%$ limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego)	
B0	B0a	Poliklonalne*
	B0b	Monoklonalne*
B1	$> 5\%$ limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2	
B1	B1a	Poliklonalne*
	B1b	Monoklonalne*
B2	≥ 1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/ μl^{**}	

*Klonalność komórek T określa się metodą PCR lub Southern Blot, oceniając klonalność rearanzacji genów TCR;

**W przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofalowane, mózgowkształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym > 10 lub 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26).

EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (ang. *European Society of Research and Treatment of Cancer*); ISCL – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Chłoniaków Skóry (ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma*); NCI – Narodowy Instytut Raka (ang. *National Cancer Institute*); NCI-VA – Narodowy Instytut Raka Do Spraw Kombatantów (ang. *National Cancer Institute-Veterans Affairs*); PCR – reakcja łańcuchowej polimerazy (ang. *Polymerase chain reaction*); TCR – receptor T-komórkowy (ang. *T-cell receptor*);

Tabela 35.
Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne CTCL wg ISCL/EORTC [5, 6, 11]

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zajęcie krwi obwodowej (B)	Objawy kliniczne	
I	IA	T1	N0	M0	B0–1	Rumienie i nacieki $< 10\%$ powierzchni ciała
	IB	T2	N0	M0	B0–1	Rumienie i nacieki $> 10\%$ powierzchni ciała
II	IIA	T1–2	N1–2	M0	B0–1	Skóra jak w fazie I, limfadenopatia bez cech histopatologicznych chłoniaka
	IIB	T3	N0–2	M0	B0–1	Guzy, limfadenopatia bez cech histopatologicznych chłoniaka
III	T4	N0–2	M0	B0–1	–	
III	IIIA	T4	N0–2	M0	B0–1	Erytrodermia \pm limfadenopatia bez cech histologicznych chłoniaka
	IIIB	T4	N0–2	M0	B1	Erytrodermia \pm limfadenopatia bez cech histologicznych chłoniaka, komórki nowotworowe we krwi $< 5\%$
IVA1	T1–4	N0–2	M0	B2	Różne zmiany skórne, chłoniakowe zmiany histopatologiczne w węzłach chłonnych z limfadenopatią lub bez, komórki nowotworowe we krwi $> 5\%$	
IVA2	T1–4	N3	M0	B0–2	Różne zmiany skórne, chłoniakowe zmiany histopatologiczne w węzłach chłonnych z limfadenopatią lub bez, komórki nowotworowe we krwi $> 5\%$	
IVB	T1–4	N0–3	M1	B0–2	Zajęcie narządów wewnętrznych potwierdzone histopatologicznie	

EORTC – Europejska Organizacja do Badań i Leczenia Raka (ang. *European Society of Research and Treatment of Cancer*); ISCL – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Chłoniaków Skóry (ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma*);

Tabela 36.
Stopień zaawansowania klinicznego NHL (w tym CTCL) wg skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds)* [56]

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/IIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych

Brak (A) lub obecność objawów ogólnych choroby (B), 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 mies.), oznacza się odpowiednio literą A lub B.

*Stopień zaawansowania klinicznego wg skali Ann Arbor stosowany jest ogółem w przypadku pacjentów z NHL, ale również w wśród pacjentów z CTCL. Klasyfikacja jest zgodna z wytycznymi PTOK 2013 dla chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, w której podano konkretnie informację, że znajduje ona również zastosowanie wśród pacjentów z CTCL.

Tabela 37.
Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla NHL (w tym CTCL) [4, 56]

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący	Wartość obciążająca rokowanie
IPI ogółem		
Wiek chorego	≤60 lat vs. > 60 lat	> 60 lat
Stan ogólny chorego/stan sprawności wg kryteriów ECOG	<2 vs. ≥2	≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV	III lub IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤1 vs. >1	>1
Aktywność LDH w surowicy	≤normy vs. >normy	>normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników	Grupa ryzyka
Małego	≤1	Małe
Pośrednio małego	2	Pośrednio małe
Pośrednio dużego	3	Pośrednio duże
Dużego	≥4	Duże
IPI dla chorych ≤60 roku życia		
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	<2 vs. ≥2	≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs. III/IV	III lub IV
Aktywność LDH w surowicy	≤normy vs. >normy	>normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników	Grupa ryzyka
Małego	≤1	Małe
Dużego	≥2**	Duże

ECOG – skala stanu ogólnego/skala sprawności wg *Eastern Cooperative Study Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *Lactate dehydrogenase*)

*Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) stosowany jest ogółem w przypadku pacjentów z NHL, w tym wśród pacjentów z CTCL.

**W źródle Warzocha 2017 [4] podano odmienne wartości: 2 lub 3.

ANEKS B. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW Z CTCL

B.1. Charakterystyka kwestionariuszy oceny jakości życia pacjentów z CTCL

Tabela 38.
Charakterystyka skal stosowanych w ocenie jakości życia pacjentów z CTCL

Skala / Wskaźnik	Opis	Skala i interpretacja	Poprawę oznacza wynik
Kwestionariusze stosowane do oceny jakości życia [64–66, 69, 76–85]			
Skindex-29	Kwestionariusz składający się z 30 pytań obejmujący 3 skale: symptomy fizyczne, funkcjonowanie, emocje; Ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasem, często, cały czas	Kwestionariusz składający się z 3 skal: symptomy fizyczne, funkcjonowanie, emocje. Max. wynik 100 pkt.	malejący
FACT-G	Kwestionariusz składający się z 27 stwierdzeń obejmujący 4 podskale funkcjonowania (fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne, poznawcze), składające się na ogólny wynik; Ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: 0 (wcale) do 4 (bardzo mocno)	Kwestionariusz składający się z 4 podskal funkcjonowania (fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne, poznawcze), składające się na ogólny wynik. Max. wynik 100 pkt.	rosnący
EQ-5D-3L	Kwestionariusz ogólny stosowany od 12 roku życia. Składający się z 2 części: Opisowej, obejmująca ocenę QoL w 5 kategoriach (zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie) oceniane według 3-poziomowej skali (brak problemów, niewiele problemów/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie), Wizualna skala analogowa (EQ-VAS), pomiar QoL dokonywany w skali od 0 (najgorszy wyobraźalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobraźalny stan zdrowia)	Część opisowa: Kwestionariusz składający się z 5 kategorii ((zdolność poruszania się, samoopieka, zwykłe czynności, ból i dyskomfort, niepokój i przygnębienie) ocenianych w skali 3-punktowej. Wynik dla każdej z kategorii podawany jest oddzielnie w skali 3-punktowej. Część EQ-VAS: skala wizualno-analogowa VAS (ang. <i>Visual Analog Scale</i>): Max. wynik 20 pkt	Część opisowa: malejący Część EQ-VAS: rosnący

B.2. Kwestionariusze oceny jakości życia pacjentów z CTCL

B.2.1. Kwestionariusz Skindex-29

1. My skin hurts. (sx)
2. My skin condition affects how well I sleep. (fn)
3. I worry that my skin condition may be serious. (em)
4. My skin condition makes it hard to work or do hobbies. (fn)
5. My skin condition affects my social life. (fn)
6. My skin condition makes me feel depressed. (em)
7. My skin condition burns or stings. (sx)
8. I tend to stay at home because of my skin condition. (fn)
9. I worry about getting scars from my skin condition. (em)
10. My skin itches. (sx)
11. My skin condition affects how close I can be with those I love. (fn)
12. I am ashamed of my skin condition. (em)
13. I worry that my skin condition may get worse. (em)
14. I tend to do things by myself because of my skin condition. (fn)
15. I am angry about my skin condition. (em)
16. Water bothers my skin condition (bathing, washing hands). (sx)
17. My skin condition makes showing affection difficult. (fn)
19. My skin is irritated. (sx)
20. My skin condition affects my interactions with others. (fn)
21. I am embarrassed by my skin condition. (em)
22. My skin condition is a problem for the people I love. (fn)
23. I am frustrated by my skin condition. (em)
24. My skin is sensitive. (sx)
25. My skin condition affects my desire to be with people. (fn)
26. I am humiliated by my skin condition. (em)
27. My skin condition bleeds. (sx)
28. I am annoyed by my skin condition. (em)
29. My skin condition interferes with my sex life. (fn)
30. My skin condition makes me tired. (fn)

Figure 4. *Items of Skindex-29. Copyright © 1996, M.-M. Chren. Response choices for all items are Never, Rarely, Sometimes, Often, or All the Time. Abbreviations in parentheses refer to scale addressed by each item: fn=functioning, em=emotion, sx=symptoms. Item 18 is not included in scoring the instrument.*

Źródło grafiki: [83]

B.2.2. Kwestionariusz FACT-G

FACT-G (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4
<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Źródło grafiki: [136]

FACT-G (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>EMOTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

<u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

Źródło grafiki: [136]

B.2.3. Kwestionariusz EQ-5D-3L

By placing a tick in one box in each group below, please indicate which statements best describe your own health state today.

Mobility

- I have no problems in walking about
- I have some problems in walking about
- I am confined to bed

Self-Care

- I have no problems with self-care
- I have some problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

Usual Activities (e.g. work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems with performing my usual activities
- I have some problems with performing my usual activities
- I am unable to perform my usual activities

Pain/Discomfort

- I have no pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have extreme pain or discomfort

Anxiety/Depression

- I am not anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am extremely anxious or depressed

Źródło grafiki: [84]

To help people say how good or bad a health state is, we have drawn a scale (rather like a thermometer) on which the best state you can imagine is marked 100 and the worst state you can imagine is marked 0.

We would like you to indicate on this scale how good or bad your own health is today, in your opinion. Please do this by drawing a line from the box below to whichever point on the scale indicates how good or bad your health state is today.

**Your own
health state
today**

Best
imaginable
health state

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

Worst
imaginable
health state

Źródło grafiki: [84]

ANEKS C. SZCZEGÓŁOWE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ

C.1. MF

Tabela 39.
Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu MF [11, 18, 46, 52]

Nazwa organizacji	Poziom dowodów
PTD	<ul style="list-style-type: none"> • kat. EBM2 – poziom dowodów <i>evidence-based medicine</i> 2; • kat. EBM3 – poziom dowodów <i>evidence-based medicine</i> 3; • kat. EBM4 – poziom dowodów <i>evidence-based medicine</i> 4;
EORTC	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – poziom dowodów oparty na przeglądach systematycznych RCT lub na RCT; • kat. 2 – poziom dowodów oparty na RCT lub na badaniach obserwacyjnych z negatywnym skutkiem; • kat. 3 – poziom dowodów oparty na nierandomizowanych badaniach kontrolnych kohortowych / na badaniach obserwacyjnych; • kat. 4 – poziom dowodów oparty na seriach przypadków, badaniach kliniczno-kontrolnych, historycznie kontrolnych badaniach; • kat. 5 – poziom dowodów oparty na mechanizmach działania;
AHS	<ul style="list-style-type: none"> • kat. + – bd; • kat. ++ – bd; • kat. +++ – bd; • kat. ++++ – bd;
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – wysokiej jakości poziom dowodów, jednogłośnie konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2A – niższej jakości poziom dowodów, jednogłośnie konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2B – niższej jakości poziom dowodów, istnieje konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 3 – jakiegokolwiek poziom dowodów, istnieje duża niezgodność, że interwencja jest właściwa;
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – poziom dowodów oparty na co najmniej 1 dużym RCT dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub na przeglądach systematycznych RCT nie wykazujących heterogeniczności; • kat. 2 – poziom dowodów oparty na małych lub dużych RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub na przeglądach systematycznych tych badań RCT lub heterogenicznych RCT; • kat. 3 – poziom dowodów oparty na prospektywnych badaniach kohortowych; • kat. 4 – poziom dowodów oparty na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych; • kat. 5 – poziom dowodów oparty na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach pojedynczych przypadków, opiniach ekspertów; <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – mocne dowody skuteczności przy istotnej klinicznie korzyści, zdecydowanie zalecane; • B – silne lub umiarkowane dowody z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólne zalecane; • C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważające ryzyka lub wad (np. zdarzeń niepożądanych, kosztów), opcjonalne zalecane; • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, ogólnie niezalecane; • E – mocne dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, nigdy nie zalecane;

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*);

Tabela 40.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu MF

Terapie zalecane we wskazaniu I linia MF	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia MF	Terapie nie zalecane w leczeniu MF
PTOK 2013 [5]		
<p><u>Stadium IA–IIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS, CTH – mechloremetamina, karmustyna (maść, roztwór)) • fototerapia (UVA, UVB, PUVA) • radioterapia (TSEB, RTH) <p><u>Stadium IIB–IVB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BX, IFN-α, • badania kliniczne 	<ul style="list-style-type: none"> • MTX, BX, IFN-α, denileukin difitox* • MTX + GKS/ PUVA/ IFN-α, PUVA + BX/retinoidy (acytretyna, izotretynoina)/IFN-α/MTX <p>W przypadku braku skuteczności lub dostępności ww. leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLB, ETO, GEM, liposomalna DOX, w ostateczności poliCTH^a: CHOP, EPOCH, ESHAP, CC, FC) <p>Transplantacja^b (alloHSCT, alloHSCT-RIC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie chemioterapii u chorych w zaawansowanym stadium MF nie prowadzi do przedłużenia czasu ich przeżycia, dlatego też zaleca się stosowanie leków o innym mechanizmie działania
PTD 2017 [11]		
<p><u>Stadium wstępne (faza rumieniowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS) • fototerapia (UVB, PUVA) <p><u>Stadium IA–IIA (faza rumieniowo-tarczkowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. EBM3, CTH kat. EBM2) • fototerapia (UVB, PUVA kat. EBM2) • radioterapia (RTH) • postawa wyczekująca bez leczenia (<i>watch and wait</i>, kat. EBM4) <p><u>Stadium IIB (faza guzowata):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB) • retinoidy, IFN-α, MTX GEM, liposomalna DOX kat. EBM4 • PUVA + retinoidy/IFN-α, RTH + terapia miejscowa kat. EBM4 <p><u>Stadium III (erytrodermia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP) • radioterapia (TSEB) • retinoidy, IFN-α, CTH: MTX • PUVA + retinoidy/IFN-α, ECP + terapia miejscowa/klasyczna terapia systemowa <p><u>Stadium IV (zajęte węzły chłonne, narządy wewnętrzne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB) • GEM, liposomalna DOX, poliCTH: CHOP kat. EBM4 • alemtuzumab • Transplantacja (alloHSCT kat. EBM3) 	<p><u>Stadium IA–IIA (faza rumieniowo-tarczkowa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (miejscowo BX, ewentualnie tazaroten) • radioterapia (TSEB kat. EBM2) • IFN-α kat. EBM2, MTX kat. EBM3, retinoidy: izotretynoina lub acytretyna, BX kat. EBM2 <p><u>Stadium IIB (faza guzowata):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α, BX, MTX, denileukin difitoks*, HDACi: worinostat*, depsiptyd*, • badania kliniczne • Transplantacja (allo-HSCT) <p><u>Stadium III (erytrodermia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α, BX, MTX, denileukin difitoks*, HDACi: worinostat*, depsiptyd*, • badania kliniczne • Transplantacja (allo-HSCT) <p><u>Stadium IV (zajęte węzły chłonne, narządy wewnętrzne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α, BX, MTX, denileukin difitoks*, HDACi: worinostat*, depsiptyd*, • badania kliniczne <p>„Ostatni wybór” w MF: chemioterapia (GEM, liposomalna DOC, CLB) Polichemioterapia powinna być stosowana u chorych opornych na wcześniejsze leczenie w stadium IVA–IVB, u których konieczna jest szybka redukcja masy guza.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zastosowanie chemioterapii w MF IIB–IVB nie przyczynia się do przedłużenia czasu przeżycia, dlatego też rekomendowaną opcją jest próba leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej chemioterapii lub beksaroten, IFN-α albo denileukin difitoks lub HDACi

Terapie zalecane we wskazaniu I linia MF	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia MF	Terapie nie zalecane w leczeniu MF
Stanowisko polskich ekspertów 2018 [47]		
<p>Po niepowodzeniu terapii miejscowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PUVA, UVB, a gdy brak efektów to MTX preferowany względem IFN-α 	<p>Wczesne stadium (IB–IIA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • po nieskuteczności MTX: <ul style="list-style-type: none"> ◦ BV lub BX <p>po nieskuteczności IFN-α, gdy nie kwalifikuje się do BX, BV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne • radioterapia (pojedynczych zmian) • transplantacja (allo-HSCT) • Chemioterapia systemowa powinna być ostateczną alternatywą, gdyż częściej prowokuje groźne dla życia powikłania infekcyjne niż prowadzi do długotrwałych remisji <p>Późne stadium (≥IIB, ≥fazy guzowatej)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BV preferowany względem MTX i BX 	<ul style="list-style-type: none"> • x
ESMO 2018 [9]		
<p><u>Stadium IA–IB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. IVA, CTH kat. IIB) • fototerapia^d (PUVA kat. IIIA, nb-UVB kat. IIIA) • radioterapia (RTH kat. IVA) • postawa wyczekująca bez leczenia <p><u>Stadium IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • retinoidy/BX/IFN-α, kat. IIIB • terapia miejscowa/PUVA^c + RTH kat. IIIA, terapia miejscowa/PUVA^c + retinoidy/BX/IFN-α kat. IIIB, retinoidy + IFN-α /TSEB kat. IIIB • radioterapia (RTH, kat. IIIA, TSEB kat. IIIA) <p><u>Stadium III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP – brak kat.) • retinoidy/IFN-α, – brak kat., MTX kat. IVB) • terapia miejscowa/PUVA^c + retinoidy/IFN-α – brak kat., ECP ± retinoidy ± IFN-α – brak kat. <p><u>Stadium IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • °CTH: GEM kat. IIB, liposomalna DOX – kat. IIB^e • MF CD30+: BV kat. IIB 	<p><u>Stadium IA–IB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • (retinoidy/IFN-α, kat. IIIB) • terapia miejscowa/PUVA^c + retinoidy/IFN-α kat. IIIB, retinoidy + IFN-α kat. IIB • radioterapia (TSEB kat. IVA) <p><u>Stadium IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dla MF CD30+: BV kat. IIB <p>• CTH: GEM kat. IVB, liposomalna DOX kat. IVB, poliCTH kat. IVB Transplantacja (alloHSCT kat. VC)^f</p> <p>PoliCTH jest wskazana jedynie u pacjentów z MFz obecnym zajęciem węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych (stadium IV) lub u pacjentów z MF w rozległym stadium nowotworu, które nie może być kontrolowane terapią miejscową, terapią systemową lekami biologicznymi lub monoCTH. Podobnie do monoCTH (GEM, liposomalna DOX) odpowiedź na leczenie poliCTH jest krótkotrwała (kat. IVB).</p> <p><u>Stadium III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB kat. IVB) ◦ <p><u>Stadium IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poliCTH kat. IVB Transplantacja (alloHSCT kat. VC)^f 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Terapie zalecane we wskazaniu I linia MF	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia MF	Terapie nie zalecane w leczeniu MF
LC 2014 (2015) [90]		
<p><u>Wczesne stadium (IA-IB):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (emolienty ± mGKS, CTH) • fototerapia (UVB , PUVA) • radioterapia (RTH) • PUVA + lek systemowy <p><u>Późne stadium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (RTH, TSEB) 	<p><u>Wczesne stadium (IA-IB):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP) • IFN-α, BX • <p><u>Późne stadium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP) • radioterapia (TSEB) • IFN-α, BX MTX, denileukin difitoks*, w ostateczności po rozważeniu wpływu toksycznych chemioterapii o ograniczonej skuteczności na jakość życia pacjentów • Alemtuzumab (aczkolwiek występuje raczej krótkotrwała odpowiedź) • Transplantacja (auto-HSCT) 	<ul style="list-style-type: none"> • x
LCA 2014 [91]		
<p><u>Stadium IIB–IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB) 	<ul style="list-style-type: none"> • x 	<ul style="list-style-type: none"> • x
EORTC-CLTF 2017 [18]		
<p><u>Stadium IA, IB, IIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. 3, mechlormetamina kat. 2) • fototerapia (UVB kat. 2, PUVA kat. 2) • radioterapia (RTH kat. 4) • postawa wyczekująca bez leczenia (<i>watch and wait</i>, kat. 4) <p><u>Stadium IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB kat. 2) • retinoidy: acytretyna, izotretynoina oraz BX kat. 2, IFN-α kat. 2, MTX, GEM, liposomalna DOX kat.4 • PUVA + retinoidy/ IFN-α kat.2, RTH + klasyczna terapia systemowa/terapia miejscowa kat. 4 <p><u>Stadium IIIA, IIIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP kat. 3) • radioterapia (TSEB kat. 2) • (retinoidy: acytretyna, izotretynoina oraz BX kat. 2, IFN-α kat. 2, MTX kat.4) • PUVA + retinoidy/ IFN-α kat.2, ECP + terapia miejscowa/klasyczna terapia systemowa kat. 3 <p><u>Stadium IVA, IVB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (RTH, TSEB kat. 4) • GEM, liposomalna DOX, poliCTH: CHOP, schematy podobne do CHOP kat.3 • (alemtuzumab kat. 4) • Transplantacja (allo-HSCT kat. 3) <p><u>Dla Stadium IVA1 można zastosować schematy jak w leczeniu SS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP kat. 3) • CLB + prednizon kat. 3, MTX kat. 4 • terapie skojarzone (ECP + terapia miejscowa/klasyczna terapia systemowa kat. 3, PUVA + retinoidy: acytretyna, izotretynoina oraz BX / IFN-α) 	<p><u>Stadium IA, IB, IIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB kat. 2) • retinoidy: acytretyna, izotretynoina oraz BX kat. 2, IFN-α kat. 2, MTX kat.4) • PUVA + retinoidy/ IFN-α kat.2 <p><u>Stadium IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP kat. 3 • Transplantacja (allo-HSCT⁹ kat. 3) <p><u>Stadium IIIA, IIIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • : GEM, liposomalna DOX kat. 3 • Transplantacja (allo-HSCT⁹ kat. 3) <p><u>Stadium IVA, IVB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (RTH, TSEB kat. 4) • GEM, liposomalna DOX, poliCTH: CHOP, schematy podobne do CHOP kat.3) • (alemtuzumab kat. 4)Transplantacja (allo-HSCT kat. 3) <p><u>Dla stadium IVA1 można zastosować schematy jak w leczeniu SS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GEM, liposomalna DOX, poliCTH: CHOP, schematy podobne do CHOP kat. 3 • alemtuzumab kat. 4 • Transplantacja (allo-HSCT⁹ kat. 3) <p>Opierając się na dowodach naukowych w wytycznych EORTC podkreślono, że BV^h może być stosowany na podstawie decyzji lekarza u chorych z zaawansowaną chorobą z obecnością ekspresji CD30+.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • x

Terapie zalecane we wskazaniu I linia MF	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia MF	Terapie nie zalecane w leczeniu MF
AHS 2018 [52]		
<p><u>Wczesne stadium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • postawa wyczekująca bez leczenia (<i>watch and wait</i>, kat. ++) • terapia miejscowa (mGKS kat. +++) • fototerapia (PUVA kat. +++, UVB kat. +++) • radioterapia (RTH kat. +++, TSEB kat. +) • BX kat. ++, IFN-α kat. ++, HDACi: worinostat*, romidepsin* kat. + • IFN-α + PUVA/ECP/retinoidy, MTX + ECP/PUVA/ IFN-α) • CTH miejscowa (kat. ++) • MTX kat. + <p><u>Późne stadium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. ++) • fototerapia (PUVA kat. +, UVB kat. +, ECP kat. ++) • radioterapia (RTH kat. +++, TSEB kat. +++) • BX kat. +++, IFN-α kat. +++++, HDACi: worinostat*, romidepsin* kat. +++) • IFN-α + PUVA/ECP/retinoidy, MTX + ECP/PUVA/ IFN-α • MTX kat. +++) 	<p><u>Wczesne stadium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BX kat. ++, IFN-α kat. ++, HDACi: worinostat*, romidepsin* kat. + • IFN-α + PUVA/ECP/retinoidy, MTX + ECP/PUVA/ IFN-α, terapia miejscowa + IFN-α/retinoidy • badania kliniczne <p><u>Późne stadium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BV kat. +++), alemtuzumab kat. +, BX kat. +++, IFN kat. +++++, HDACi: worinostat*, romidepsin* kat. +++) • IFN-α + PUVA/ECP/retinoidy, MTX + ECP/PUVA/ IFN-α • GEM, liposomalna DOX kat. + (po 3 liniach leczenia) • CHOP kat. + (choroba oporna) • badania kliniczne • Transplantacja (allo-HSCT kat. +) 	<p>• x</p>

Terapie zalecane we wskazaniu I linia MF	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia MF	Terapie nie zalecane w leczeniu MF
NCCN 2018 [46]		
<p><u>Stadium IA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. 2A, CTH kat. 2A, retinoidy kat. 2A, imikwimod kat. 2A) • fototerapia (UVB, PUVA kat. 2A) • radioterapia (RTH kat. 2A) <p><u>Stadium IB–IIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. 2A, CTH kat. 2A) • fototerapia (UVB, PUVA kat. 2A) • radioterapia (TSEB kat. 2A) <p><u>Stadium IIB:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (kat. 2A) • radioterapia (TSEB kat. 2A) • retinoidy, BX, IFN-α, IFN-γ, HDACi: worinostat* i romidepsin*, CTH: MTX, GEM, liposomalna DOX, CLB, pentostatyna, ETO, cyklofosfamid, temozolomid, pralatreksat kat. 2A, bortezomib kat. 3 • BV kat. 2A, pembrolizumab kat. 2B, mogamulizumab kat. 2A • RTH + terapia miejscowa/klasyczna terapia systemowa, terapia miejscowa + klasyczna terapia systemowa, fototerapia + retinoidy/IFN, ECP + TSEB/retinoidy/IFN, retinoidy + IFN, ECP + retinoidy + IFN kat. 2A <p><u>Stadium III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS kat. 2A, CTH kat. 2A) • fototerapia (UVB, PUVA, ECP kat. 2A) • radioterapia (TSEB kat. 2A) • retinoidy, BX, IFN-α, IFN-γ, HDACi: worinostat* i romidepsin*, CTH: MTX kat. 2A • BV kat. 2A • mogalizumab kat. 2A • klasyczna terapia systemowa + terapia miejscowa kat. 2A <p><u>Stadium IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CTH: GEM, liposomalna DOX, CLB, pentostatyna, ETO, cyklofosfamid, temozolomid, MTX, pralatreksat kat. 2A, bortezomib kat. 3; HDACi: romidepsin* kat. 2A • BV kat. 2A, pembrolizumab kat. 2B, mogalizumab kat. 2A • RTH + poliCTH kat.2A 	<p><u>Stadium IA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB kat. 2A) • klasyczna terapia systemowa (kat. 2A) • klasyczna terapia systemowa + terapia miejscowa kat. 2A • badania kliniczne (kat. 2A) <p><u>Stadium IB–IIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP kat. 2A) • retinoidy, BX, IFN-α, IFN-γ, HDACi: worinostat* i romidepsin*, CTH: MTX kat. 2A • BV kat. 2A • mogalizumab kat. 2A • terapie skojarzone (z użyciem terapii miejscowych kat. 2A) • badania kliniczne (kat. 2A) <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (TSEB kat. 2A) • GEM, liposomalna DOX, CLB, pentostatyna, ETO, cyklofosfamid, temozolomid, MTX, pralatreksat kat. 2A, bortezomib kat.3 • pembrolizumab kat. 2B <p><u>Stadium IIB (jw. + dodatkowo):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poliCTH systemowa (kat. 2A) • badania kliniczne (kat. 2A) • transplantacja (allo-HSCT kat 2A) <p><u>Stadium III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia + retinoidy/IFN, ECP + TSEB/retinoidy/IFN, retinoidy + IFN, ECP + retinoidy + IFN kat. 2A • badania kliniczne (kat. 2A) • BV kat. 2A, • GEM, liposomalna DOX, pentostatyna <p>Alternatywnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLB, ETO, cyklofosfamid, temozolomid, MTX, pralatreksat kat. 2A, bortezom b kat. 3 • pembrolizumab kat. 2B, alemtuzumab kat. 2A <p>Transplantacja (allo-HSCT kat 2A)</p> <p><u>Stadium IV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne (kat. 2A) • Transplantacja (allo-HSCT kat 2A) 	<p>• x</p>

Terapie zalecane we wskazaniu I linia MF	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia MF	Terapie nie zalecane w leczeniu MF
AAD 2014 [25, 26]		
<p>Stadium IA–IIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia miejscowa (mGKS, CTH, miejscowo BX) • fototerapia (UVB, PUVA) • radioterapia (RTH, TSEB) <p>Stadium IIB–IVB¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP) • radioterapia (TSEB) • IFN-α, IFN-γ, retinoidy, BX, HDACi: worinostat* i romidepsin*, CTH: MTX, pralatreksat • Wyłącznie dla choroby odpornej lub z szybką progresją: DOX, GEM, CHOP, schematy podobne do CHOP • alemtuzumab • IFN-α + fototerapia/retinoidy/reksynoidy/ECP, retinoidy + fototerapia, ECP + retinoidy/reksynoidy • badania kliniczne (lenalidomid, bortezomib, anti-CCR4, inhibitory TLR, interleukiny, anti-PDL1, inhibitory PKC, BV) • Transplantacja (allo-HSCT, auto-HSCT) 	<p>Stadium IA–IIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia + IFN-α/BX <p>Stadium IIB–IVB¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia (ECP) • radioterapia (TSEB) • IFN-α, IFN-γ, retinoidy, BX, HDACi: worinostat* i romidepsin*, CTH: MTX, pralatreksat • Wyłącznie dla choroby odpornej lub z szybką progresją: DOX, GEM, CHOP, schematy podobne do CHOP • alemtuzumab • IFN-α + fototerapia/retinoidy/reksynoidy/ECP, retinoidy + fototerapia, ECP + retinoidy/reksynoidy • badania kliniczne (lenalidomid, bortezomib, anti-CCR4, inhibitory TLR, interleukiny, anti-PDL1, inhibitory PKC, BV) <p>Transplantacja (allo-HSCT, auto-HSCT)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • x

alloHSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogenic stem cell transplantation*); alloHSCT-RIC – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ze zredukowaną intensywnością mieloablacji (ang. *allogenic stem cell transplantation reduced-intensity conditioning*); autoHSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*); BX – beksaroten; BV – brentuksymab vedotin; CC – kładrybina + cyklofosfamid; CCR4 – receptor chemokiny typu 4 (ang. *Chemokine receptor 4*); CHOP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon; CLB – chlorambucyl; CTH – chemioterapia; DOX – doksorubicyna; ECP – fotofereza pozaustrojowa (ang. *extracorporeal photopheresis*); EPOCH – etopozyd + winkrystyna + doksorubicyna + cyklofosfamid + prednizon; ESHAP – etopozyd + metyloprednizon + cytarabina + cisplatyna; ETO – etopozyd; FC – fludarabina + cyklofosfamid; GEM – gemcytabina; HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej/inhibitory deacetylaz histonów (ang. *histone deacetylase inhibitors*); IFN – interferon; mGKS – miejscowe glikokortykosteroidy; MTX – metotreksat; PUVA – fotochemioterapia: fototerapia UVA w skojarzeniu z zastosowaniem substancji fotouczulających (psolarenów); RTH – radioterapia miejscowa; TSEB – napromienianie elektronami całego ciała (ang. *total skin electron beam therapy*); UVA – promieniowanie ultrafioletowe A; UVB – promieniowanie ultrafioletowe B; PKC – kinaza białkowa C (ang. *Protein kinase C*);

*Lek dostępny w Polsce tylko w trybie importu docelowego.

a) Jedna z ostatnich opcji terapeutycznych, głównie u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (stadium IVA–IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza.

b) Głównie u młodych chorych w zaawansowanych stadiach choroby (stadium III–IV), przed rozpoczęciem leczenia CTH, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN-α, beksarotenu, HDACi*, denileukin difitoks*.

c) Najczęstsze skojarzenie w ramach terapii miejscowej to PUVA.

d) nb-UVB może być stosowana u pacjentów ze zmianami plamisto-rumieniowymi (*patches*) lub cienkimi zmianami naciekowymi (*plaques*). U pacjentów z grubszymi zmianami naciekowymi (*plaques*) PUVA jest opcją preferowaną (kat. IIIA).

e) U pacjentów z zaawansowanym i opornym MF można rozważyć leczenie GEM, liposomalną DOX, jednakże odpowiedzi na leczenie są zazwyczaj krótkoterminowe (kat. IIB).

f) Dla młodych pacjentów.

g) Opcja ograniczona dla wybranej grupy pacjentów (tj. młodszych, z dobrym stanem sprawności, w zaawansowanych stadiach choroby, z niskim poziomem obciążenia nowotworem w momencie przeszczepu, ale z równoczesnym wysokim przewidywanym ryzykiem progresji i złym rokowaniem).

h) BV nie jest rekomendowany z uwagi na brak rejestracji produktu we wskazaniu MF w czasie publikacji wytycznych, jednak opierając się na dowodach naukowych w wytycznych EORTC podkreślono, że lek może być stosowany na podstawie decyzji lekarza u chorych z zaawansowaną chorobą z obecnością ekspresji CD30+.

i) Brak informacji o linii leczenia, wskazania terapeutyczne zamieszczono w tabeli zarówno dla I, jak i kolejnych linii leczenia.

C.2. pcALCL

Tabela 41.
Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu pcALCL [11, 46]

Nazwa organizacji	Poziom dowodów
PTD	<ul style="list-style-type: none"> • kat. EMB2 – poziom dowodów <i>evidence-based medicine</i> 2; • kat. EBM3 – poziom dowodów <i>evidence-based medicine</i> 3; • kat. EBM4 – – poziom dowodów <i>evidence-based medicine</i> 4;
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – wysokiej jakości poziom dowodów, jednogłośnie konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2A – niższej jakości poziom dowodów, jednogłośnie konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2B – niższej jakości poziom dowodów, istnieje konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 3 – jakiegokolwiek poziom dowodów, istnieje duża niezgodność, że interwencja jest właściwa;
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – poziom dowodów oparty na co najmniej 1 dużym RCT dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub na przeglądach systematycznych RCT nie wykazujących heterogeniczności; • kat. 2. – poziom dowodów oparty na małych lub dużych RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub na przeglądach systematycznych tych badań RCT lub heterogenicznych RCT; • kat. 3 – poziom dowodów oparty na prospektywnych badaniach kohortowych; • kat. 4 – poziom dowodów oparty na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych; • kat. 5. – poziom dowodów oparty na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach pojedynczych przypadków, opiniach ekspertów; <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – mocne dowody skuteczności przy istotnej klinicznie korzyści, zdecydowanie zalecane; • B – silne lub umiarkowane dowody z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólne zalecane; • C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważające ryzyka lub wad (np. zdarzeń niepożądanych, kosztów), opcjonalne zalecane; • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, ogólnie niezalecane; • E – mocne dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, nigdy nie zalecane;

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized clinical trial)

Tabela 42.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu pcALCL

Terapie zalecane we wskazaniu I linia pcALCL	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia pcALCL	Terapie nie zalecane w leczeniu pcALCL
PTOK 2013 [5], PTD 2017 [11]		
<ul style="list-style-type: none"> • wycięcie chirurgiczne • RTH • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • MTX, można rozważyć IFN-α, BX, BV • CHOP w rzadkich przypadkach, gdy dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych 	<ul style="list-style-type: none"> • x
Stanowisko polskich ekspertów 2018 [47]		
<ul style="list-style-type: none"> • x 	<ul style="list-style-type: none"> • BV po wcześniejszym leczeniu systemowym 	<ul style="list-style-type: none"> • x
ESMO 2018 [9]		
<ul style="list-style-type: none"> • wycięcie chirurgiczne [IV, A] • RTH [IV, A] • MTX [IV, A] 	<ul style="list-style-type: none"> • BV [II, B] • poliCTH tylko u pacjentów, u których choroba jest obecna lub rozwija się poza skórą lub u pacjentów z szybko postępującą chorobą skóry (rzadko). 	<ul style="list-style-type: none"> • x

Terapie zalecane we wskazaniu I linia pcALCL	Terapie zalecane we wskazaniu ≥II linia pcALCL	Terapie nie zalecane w leczeniu pcALCL
AHS 2018 [52]		
<ul style="list-style-type: none"> wycięcie chirurgiczne RTH MTX CHOP, CEOP 	<ul style="list-style-type: none"> izotretynoina, alitretynoina IFN GEM, ETO BV 	<ul style="list-style-type: none"> x
NCCN 2018 [46]		
<p><u>Zmiany pojedyncze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wycięcie chirurgiczne ± ISRT (kat. 2A) ISRT (kat. 2A) <p><u>Zmiany wieloogniskowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BV kat. 1 – preferowana terapia Inne opcje: MTX kat. 2A, ISRT kat. 2A, retinoidy kat. 2A (nieliczne dane z case studies dla np. BX), , MTX, pralatreksat kat. 2A, IFN kat. 3 <p><u>Zmiany w okolicznych węzłach chłonnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> BV ± ISRT kat. 2A – preferowana terapia Inne opcje: MTX kat. 2A, pralatreksat ± ISRT kat. 2A, ISRT kat. 2A, CHOP ± ISRT, CHOEP ± ISRT 	<p><u>Zmiany pojedyncze:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> powtórzenie terapii z I linii leczenia <p><u>Zmiany wieloogniskowe lub w okolicznych węzłach chłonnych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> powtórzenie terapii z I linii leczenia jeżeli nie było nietolerancji lub oporności użycie innej terapii zalecanej w I linii leczenia Terapie jak w MF (alfabetycznie) , bortezomib kat.3; BV kat. 2A, GEM kat. 2A, , liposomalna DOX kat. 2A pralatreksat kat. 2A, romidepsin* kat. 2A badania kliniczne (kat. 2A) 	<ul style="list-style-type: none"> x

BX –beksaroten; BV – brentuksymab vedotin; CEOP – cyklofosfamid + epirubicyna + winkrystyna + prednizon; CHOEP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + etopozyd + prednizon; CHOP – cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon; DOX – doksorubicyna; CTH – chemioterapia; GEM – gemcytabina; HDACi – inhibitory deacetylazy histonowej/inhibitory deacetylaz histonów (ang. histone deacetylase inhibitors); IFN – interferon; ISRT – napromienianie pierwotnie zajętych miejsc (ang. *involved-site radiotherapy*) MTX – metotreksat; p.o. – podanie doustne (per os); RTH – radioterapia miejscowa

*Lek dostępny w Polsce tylko w trybie importu docelowego.

ANEKS D. REFUNDACJA W POLSCE

Poniżej przedstawiono status refundacyjny wszystkich leków, jakie mogą być zastosowane w omawianych wskazaniach.

D.1. Wykaz otwarty (kat. A obwieszczenia)

Tabela 43.
Leki ujęte w wykazie otwartym we wskazaniu MF, pcALCL [92, 115]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Wskazanie objęte refundacją	Kat. dost.	OD	Ref.
GKS systemowe					
Prednizon	Encorton (tabl., 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg)	Ziarniniak grzybiasty / Nowotwory złośliwe	Rp	R	[92, 115, 137]
Prednizolon	Encortolon (tabl., 5 mg)	Ziarniniak grzybiasty	Rp	R	[92, 115, 138]
Triamcynolon	Polcortolon (tabl., 4 mg)	Ziarniniak grzybiasty	Rp	30%	[92, 115, 139]
Metylprednizolon	Medrol (tabl., 4 mg, 16 mg), Depo-Medrol (zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml), Metylpred (tabl., 4 mg, 16 mg)	Ziarniniak grzybiasty; Różne postaci chłoniaków ^a	Rp	R 50% ^b	[92, 115, 140–142]
Deksametazon	Dexamethasone KRKA (tabl. 0,5 mg, 4 mg, 8 mg, 20 mg) Pabi-Dexamethason (tabl. 1 mg, 500 µg)	Wskazanie pozarejestracyjne: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające i premedykacja	Rp	R	[92, 115]
Chemioterapia					
Metotreksat	Trexan (tabl., 2,5 mg)	Chłoniak niezziarniczny / Nowotwory złośliwe	Rp	B	[92, 115, 118]
	Methotrexat-Ebewe (tabl., 2,5 mg, 5 mg, 10 mg), Trexan (tabl., 2,5 mg, 10 mg)	Nowotwory złośliwe	Rp	B	[92, 115]
Chlorambucyl	Leukeran (tabl. powł., 2 mg,)	Nowotwory złośliwe	Rp	B	[92, 115]
Cyklofosfamid	Endoxan (tabl. draż., 50 mg)	Nowotwory złośliwe	Rp	B	[92, 115]
Melfalan	Alkeran (tabl. powł., 2 mg)	Nowotwory złośliwe	Rp	B	[92, 115]
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS (tabl., 50 mg)	Nowotwory złośliwe	Rp	B	[92, 115]

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku

R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza;

a) Wskazanie rejestracyjne dla leku Metylpred.

b) Odpłatność dla leku Depo-Medrol.

D.2. Chemioterapia (kat. C obwieszczenia)

Tabela 44.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0), pcALCL (ICD-10 C84.5)* [92, 115, 145]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0), pcALCL (ICD-10 C84.5)*	Kat. dost.	OD
Asparaginaza	Asparaginase 5000 medac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5000 j.m.);	Lz	B
	Asparaginase 10000 medac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10000 j.m.)		
Siarczan bleomycyny	Bleomedac (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1500 IU/fio kę)	Lz	B
Karboplatyna	Carbomedac (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml); Carboplatin Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml); Carboplatin Pfizer (roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml)	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml)	Rp	B
Chlorambucyl	Leukeran (tabl. powł., 2 mg)	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatin Teva (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	Lz	B
	Cisplatin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	Rpz	B
	Cisplatinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml)	Rp	B
Kladrybina	Biodribin (roztwór do infuzji, 10 mg)	Lz	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 200 mg); Endoxan (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 g)	Lz	B
	Endoxan (tabl. drażowane, 50 mg)	Rp	B
Cytarabina	Alexan (roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml); Alexan (roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml)	Lz	B
	Cytarabine Kabi (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml)	Lz	B
	Cytosar (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg); Cytosar (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg); Cytosar (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g)	Lz	B
	DepoCyte (zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg)	Rpz	B
Dakarbazyne	Detimedac 100 mg (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg);	Rp	B
	Detimedac 200 mg (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg);		
	Detimedac 500 mg (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg); Detimedac 1000 mg (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg)		
Doksorubicyna	Adriblastina PFS (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg); Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg); Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg); Doxorubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg)	Rp	B
	Doxorubicin medac (roztwór do infuzji, 2 mg/ml)	Rp	B
	Doxorubicinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	Lz	B
	Myocet (proszek, dyspersja i rozpuszczaln k do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji, 50 mg)	Rpz	B
Epirubicyna	Epimedac (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)	Rp	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0), pALCL (ICD-10 C84.5)*	Kat. dost.	OD
	Epirubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg); Epirubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg); Epirubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg); Epirubicin-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg)	Lz	B
	Epirubicin Accord (roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml)	Lz	B
	Episindan (roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml)	Rp	B
	Farmorubicin PFS (roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml)	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg); Etoposid-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg); Etoposid-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg); Etoposid-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg)	Rp	B
	Etoposid Actavis (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)	Lz	B
	Etopozyd Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml)	Lz	B
Fludarabina	Fludara Oral (tabl. powł., 10 mg)	Rp	B
	Fludarabine Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml)	Rp	B
	Fludarabine Actavis (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml)	Rp	B
	Fludarabine Teva (koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 25 mg/ml)	Rp	B
Gemcytabina^a	Gemcit (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml)	Lz	B
	Gemcitabinum Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml)	Lz	B
	Gemsol (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg); Gemsol (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg); Gemsol (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg)	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g); Holoxan (proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g)	Lz	B
Interferon alfa-2A	Roferon-a (roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml); Roferon-a (roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml); Roferon-a (roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml)	Rp	B
Interferon alfa-2B	IntronA (roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml)	Rp	B
	IntronA (roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml)	Rpz	B
Melfalan	Alkeran (tabl. powł., 2 mg)	Rp	B
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS (tabl., 50 mg)	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml)	Lz	B
	Methotrexat-Ebewe (tabl., 2,5 mg); Methotrexat-Ebewe (tabl., 5 mg); Methotrexat-Ebewe (tabl., 10 mg)	Rp	B
	Trexan (tabl., 10 mg); Trexan (tabl., 2,5 mg)	Rp	B
Pegaspargaza	Oncaspar (roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 750 j.m./ml)	Rpz	B
Tiotepa	Tepadina (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 15 mg); Tepadina (proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg)	Rpz	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MF (ICD-10 C84.0), pcALCL (ICD-10 C84.5)*	Kat. dost.	OD
Tioguanina	Lanvis (tabl., 40 mg)	Rp	B
Siarczan winblastyny	Vinblastin-Richter (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg)	Lz	B
Siarczan winkrystyny	Vincristine Teva (roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml)	Rp	B
	Vincristin-Richter (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg)	Rp	B
Pleryksafor	Mozobil (roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml)	Rp	B
Mitoksantron	Mitoxantron Accord (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	Rpz	B
	Mitoxantron-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml)	Rpz	B

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2018 roku
 B – bezpłatne dla pacjenta; Lz - stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz - wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania;

*Leki refundowane w pcALCL z uwzględnieniem wskazań określonych kodem ICD-10 C84.5 według polskiej wersji klasyfikacji ICD-10 rewizja X z 2008 roku

a) Refundacja dla pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub innymi i nieokreślonymi chłoniakami T z nawrotem choroby po standardowej CTH lub z opornością na leczenie standardowe.

D.3. Światłolecznictwo

Tabela 45.

Finansowanie ze środków publicznych światłolecznictwa (fototerapii) w chorobach skóry w Polsce [93–95]

Dokument	Data wydania	Zakres refundacji	Charakterystyka	Ref.
Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (Załącznik nr 4)	26 lipca 2017 roku	lecznicze naświetlaniem promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	Zakres świadczeń obejmuje poradnie dermatologii i wenerologii. Wartość punktowa świadczenia wynosi 9 punktów (od 1 października 2017 roku).	[93]
Rozporządzenie Ministra Zdrowia zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej	9 maja 2017 roku	zabiegi światłolecznictwa ^a	Fizjoterapia ambulatoryjna odbywa się na podstawie zlecenia wydanego przez lekarza ubezpieczenia zdrowotnego w cyklu terapeutycznym do 10 dni zabiegowych. Jednemu świadczeniobiorcy przysługuje maksymalnie 5 zabiegów dziennie.	[94]
Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	25 stycznia 2016 roku	porady specjalistyczne z dziedziny dermatologii i wenerologii	Warunkiem realizacji świadczeń jest dostęp do światłolecznictwa terapeutycznego ^b .	[95]

UVA – promieniowanie ultrafioletowe A; UVA1 – promieniowanie ultrafioletowe A1; UVB – promieniowanie ultrafioletowe B;

a) Naświetlanie promieniowaniem widzialnym, podczerwonym lub ultrafioletowym – miejscowe, laseroterapia – skaner, laseroterapia punktowa.

b) Kabina lub płyta emitująca promieniowanie UVA, UVB lub UVA1 do fototerapii lub fotochemioterapii.

[REDACTED]	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	T	T	T	T	T	T	T	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

