



IGNORANTIA NOCET

Adcetris[®] (brentuksymab vedotin) w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Warszawa, 18.11.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 18 listopada 2021 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.48.2021.MPo.8 z dnia 4 listopada 2021 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2021 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznawanie.....	15
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	17
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	17
3.5.2. Rokowanie i powikłania	18
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	19
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	22
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	23
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	31
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	33
4. Interwencja – brentuskymab vedotin	35
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania brentuksymabu vedotin	37

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	37
4.1.2. Rekomendacje AOTMiT	42
5. Komparatory	47
6. Efekty zdrowotne.....	69
7. Rodzaj i jakość dowodów	72
8. Kierunki analiz	73
8.1. Analiza kliniczna.....	73
8.2. Analiza ekonomiczna	76
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	77
9. Załączniki	79
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79
10. Spis tabel	80
11. Spis rysunków	81
12. Bibliografia.....	82

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AC	antracyklina i cyklofosfamid
ADC	ang. <i>antibody drug conjugate</i> – koniugat przeciwciała i leku
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AITL	ang. <i>angioimmunoblastic T-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny
ALCL	ang. <i>anaplastic large cell lymphoma</i> – chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
ALK	ang. <i>anaplastic lymphoma kinase</i> – kinaza chłoniaka anaplastycznego
alloSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AMP	adenozyno-3',5'-monofosforan
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
autoSCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCSH	ang. <i>British Society for Haematology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne
BV	brentuksymab vedotin
C/A/P CT	ang. <i>chest/abdomen/pelvis CT</i> – tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHOEP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, etopozyd i prednizon
CHOP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
CHP	schemat chemioterapii zawierający: cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EFS	ang. <i>event-free survival</i> – przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG-PET	Pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozy
FISH	ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HD-MTX	ang. <i>High-Dose Methotrexate</i> – metotreksat w dużych dawkach
HL	ang. <i>Hodgkin's lymphoma</i> – chłoniak Hodgkina

Skrót	Rozwinięcie
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – międzynarodowy indeks prognostyczny
ISRT	ang. <i>Involved Site Radiotherapy</i> – radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór
IV	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
MF	łac. <i>mycosis fungoides</i> – ziarniniak grzybiasty
MMAE	ang. <i>Monomethyl auristatin E</i> – monometyl aurystatyny E
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nie-Hodgkina
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NR	ang. <i>no remission</i> – brak remisji
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	Ośrodkowy Układ Nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pc	powierzchnia ciała
pcALCL	ang. <i>primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</i> – pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PTCL	ang. <i>Peripheral T-cell Lymphoma</i> – chłoniak z obwodowych komórek T
PTCL-NOS	ang. <i>peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified</i> – chłoniak z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślony
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RIC	ang. <i>reduced intensity conditioning</i> – kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
sALCL	ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek
SCT	ang. <i>stem-cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	ang. <i>United States of America</i> – Stany Zjednoczone Ameryki

Skrót	Rozwinięcie
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

POPULACJA	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL – ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i>). ¹
INTERWENCJA	<p>Zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)</i> Adcetris® substancja czynna leku brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. <i>antibody drug conjugate</i>), 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 monometylowa aurystatyna (MMAE). Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.</p> <p>Brentuksymab vedotin stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)</i> Adcetris®, tj. w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid [C], doksorubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) w dawce 1,8 mg/kg podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.</p>
KOMPARATOR²	<p>Analiza wytycznych klinicznych wiodących organizacji, zarówno polskich jak i zagranicznych oraz opcji terapeutycznych refundowanych we wnioskowanym wskazaniu wykazała, iż potencjalnymi komparatorami dla brentuksymabu vedotin w zdefiniowanej populacji docelowej będą:</p> <p>Schemat CHOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. <p>Schemat CHOEP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • etopozyd; 100 mg/m² w 1. dniu;

¹ Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

² Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.

	<ul style="list-style-type: none"> • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu.
<p>NIEZASPOKOJONA POTRZEBA</p>	<p>Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest agresywnym, zagrażającym życiu nowotworem. Rokowanie u chorych zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Wskazuje się, że w postaci ALK+ rokowanie jest znacznie lepsze niż u chorych z postacią ALK-. Chociaż uważa się, że chorzy z ALK+ sALCL odnotowują korzystniejsze wyniki leczenia to rokowanie chorych może być równie niekorzystne, jak u chorych z podtypem ALK-, jeśli występują inne niekorzystne czynniki prognostyczne.</p> <p>Ze względu na brak wysoce skutecznego leczenia standardowego choroby na sALCL niepoddawani wcześniej leczeniu otrzymują niespecyficzną dla tej choroby chemioterapię skojarzoną, której skuteczność jest ograniczona.</p> <p>Wobec braku innowacyjnych terapii w leczeniu sALCL oraz braku perspektywnych, wysokiej jakości dowodów klinicznych opublikowanych w czasie ostatnich 50 lat, najczęściej stosowaną formą terapii w I. linii leczenia sALCL jest schemat CHOP, który jest terapią niespecyficzną dla sALCL i wiąże się z ograniczonym długoterminowym sukcesem terapeutycznym.</p> <p>Schemat CHOEP, który stanowi rozszerzenie schematu CHOP o etopozyd jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych). W tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) i brak znaczącej korzyści w zakresie czasu przeżycia (OS).</p> <p>Pomimo faktu, iż wielu chorych na sALCL może być wrażliwych na chemioterapię, czas ich odpowiedzi na leczenie jest często krótki, a nawroty są częste. Około 40-65% chorych doświadcza nawrotu sALCL po zastosowaniu I. linii leczenia w czasie 5 lat, a wyniki są niekorzystne wśród chorych otrzymujących chemioterapię podczas pierwszego nawrotu. Opóźnienie czasu do nawrotu choroby może zatem stanowić istotny cel terapii sALCL.</p> <p>Powyższe wyniki podkreślają znaczenie zapobiegania nawrotom wśród chorych na sALCL oraz znacznej, niezaspokojonej potrzeby dostępu do nowych, skutecznych terapii w tej populacji.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)³.
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe⁴.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

³ Kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych.

⁴ Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek. Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Adcetris®.

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Adcetris® jest wskazany m.in. do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL, ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*) w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP). .

3.2. Definicja i klasyfikacja

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL) to rzadki nowotwór układu chłonnego należący do grupy chłoniaków z obwodowych komórek T (ang. *peripheral T-cell lymphoma*, PTCL). Jest chłoniakiem nieziarnicznym z dojrzałych komórek T CD30+ o agresywnym przebiegu klinicznym [*Haggood 2015, Horwitz 2019*].

Zgodnie z klasyfikacją chłoniaków wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) z 2017 roku wśród układowych anaplastycznych chłoniaków CD30+ można wyróżnić:

- ⊕ sALCL z obecną kinazą chłoniaka anaplastycznego (ALK+) występujący częściej u dzieci i młodych dorosłych;
- ⊕ sALCL z nieobecną kinazą chłoniaka anaplastycznego (ALK-), występujący częściej u starszych chorych:
 - ⊙ z rearanżacją genu *DUSP22* – dotyczy około 30% chorych z ALCL ALK- oraz stanowi korzystny czynnik predykcyjny;
 - ⊙ z rearanżacją genu *TP63* – dotyczy około 8% chorych z ALCL ALK- oraz stanowi niekorzystny czynnik predykcyjny;

- ⊕ potrójnie negatywny – występuje u większości chorych oraz oznacza brak wykrytych znanych rearanżacji genetycznych. Stanowi umiarkowany czynnik prognostyczny [*Hapgood 2019, Piris 2020*].

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest przypisany do kodu ICD-10 C84.5.

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia ALCL nie została dotąd poznana. Nie istnieją przekonujące dowody na związek przyczynowy ekspozycji na wirusa Epsteina-Barra lub ludzkiego wirusa T-limfotropowego z występowaniem ALCL. Dodatkowo korelacja pomiędzy ALCL a chorobami immunologicznymi również nie została dobrze udokumentowana. Jednakże istnieje jeden wariant anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego, którego występowanie powiązано z implantami piersi [*Kao 2021*].

Ogólnie, ALCL należy do chłoniaków nie-Hodgkina (chłoniaków nieziarniczych, chłoniaków niehodgkinowskich, NHL), które stanowią grupę chorób nowotworowych charakteryzującą się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych. Z powodu morfologicznej i funkcjonalnej heterogenności komórek limfoidalnych oraz ich obecności w wielu narządach, chłoniaki nie-Hodgkina są zróżnicowane pod względem histopatologicznym i klinicznym. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów są jednak podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, co w następstwie prowadzi do zaburzenia regulacji ekspresji onkogenów lub utraty funkcji nowotworowych genów supresorowych, tj. antyonkogenów. Są to:

- ⊕ translokacje onkogenów – aberracje chromosomowe w przebiegu NHL zwykle dotyczą obszarów aktywnej rearanżacji materiału genetycznego zachodzącej w warunkach fizjologicznych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące chłoniakom T-komórkowym to najczęściej translokacje onkogenów w okolice genowych *loci* regulatorowych części genów kodujących podjednostki receptora T-komórkowego, w tym łańcuchy α i δ na chromosomie 14 oraz β i γ na chromosomie 7;
- ⊕ aberracje cytogenetyczne i mutacje nowotworowych genów supresorowych – mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów histopatologicznych NHL i pojawiają się zazwyczaj w późniejszych etapach choroby. Wystąpienie tych mutacji w komórkach

chłoniakowych z opisanymi powyżej aberracjami genetycznymi jest związane z opornością na chemioterapię i radioterapię, a także ze złym rokowaniem. Najlepiej rozpoznanymi genami z tej grupy są gen *TP53* oraz gen *retinoblastoma*. Udowodniony wpływ na przebieg kliniczny NHL mają także zaburzenia strukturalne chromosomów 1, 6, 7, 11, 13 i 17, które są stwierdzane wtórnie u ponad 50% chorych na NHL. Występowanie ich wiąże się z narastaniem lekooporności komórek chłoniakowych, mniejszym odsetkiem osiągnięcia stanu remisji oraz krótszym czasem przeżycia chorych, bez względu na typ histopatologiczny chłoniaka [Szczeklik 2020].

3.4. Rozpoznawanie

Badania histologiczne

Ostateczne rozpoznanie NHL ustala się wyłącznie na podstawie badania histologicznego. W tym celu pobiera się węzeł chłonny lub wycinek zajętego narządu. ALCL ALK+ występuje głównie u osób <30 r.ż. i stanowi 2/3 przypadków ALCL. Utkanie chłoniaka tworzą duże, polimorficzne komórki CD30+ z podkowiastym lub nerkowatym jądrem, charakterystyczna jest obecność licznych granulocytów i makrofagów. Komórki chłoniakowe często przypominają komórki Reed i Sternberga oraz komórki Hodgkina. Niekiedy w obrazie histopatologicznym dominują histiocyty [Szczeklik 2020].

Badania cytogenetyczne i molekularne

Markerem molekularnym choroby w badaniu FISH jest translokacja t(2;5) lub rzadziej t(1;2), których produktem jest białko fuzyjne o aktywności kinazy tyrozynowej. ALCL ALK- nie różni się morfologicznie od postaci ALK+, ale występuje zwykle u chorych w średnim i starszym wieku oraz cechuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym. U 30% chorych stwierdza się rearanżację genu *DUSP22* [Szczeklik 2020].

Badanie immunohistochemiczne

W przypadku podejrzenia NHL ocenę histologiczną należy rozszerzyć o badania immunohistochemiczne węzła chłonnego lub zajętego narządu, które różnicują chłoniaki. Obecność markerów pan-T (CD2, CD3, CD7) pozwala na określenie przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego do komórek T [Szczeklik 2020].

Inne badania pomocnicze

Wśród pozostałych badań pomocniczych, które można wykorzystać w diagnostyce i różnicowaniu chłoniaków wymienia się:

- ⊕ poszukiwanie węzłowej i pozawęzłowej lokalizacji zmian chorobowych np. za pomocą biopsji aspiracyjnej i trepanobiopsji szpiku, badań endoskopowych, badania płynu mózgowo-rdzeniowego, rezonansu magnetycznego głowy i innych w zależności od objawów;
- ⊕ badania laboratoryjne, takie jak morfologia krwi obwodowej, badania biochemiczne (w tym wskaźniki czynności nerek i wątroby, aktywności dehydrogenazy mleczanowej), elektroforeza białek surowicy i stężenia immunoglobulin, bezpośredni test antyglobulinowy;
- ⊕ elektrokardiografia – u każdego chorego, u którego zaplanowane jest zastosowanie antracyklin lub radioterapia śródpiersia;
- ⊕ badania cytofluorymetryczne – wykonywane w przypadkach wątpliwych diagnostycznie [Warzocha 2020].

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienie oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne uzupełnia się:

- ⊕ oceną stopnia zaawansowania choroby wg zmodyfikowanej klasyfikacji chłoniaków pierwotnie węzłowych (Lugano 2014) z Ann Arbor. Szczegóły klasyfikacji przedstawia poniższa tabela:

Tabela 1.
Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych (Lugano 2014) – zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor

Stopień		Charakterystyka
Ograniczony	I	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
	II	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Co najmniej 2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
	II masywny*	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Stopień II jak wyżej oraz masywna zmiana węzłowa (ang. <i>bulky disease</i>)
Zaawansowa	III	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony

IV	⊗ Zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętejmi węzłami chłonnymi
<p>Migdałki (pierścień Waldeyera) i śledzionę uznaje się za tkankę węzłową.</p> <p>*Stopień II masywny (ang. <i>bulky</i>) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną w zależności od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych.</p>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2020

- ⊗ określeniem czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (ang. *International Prognostic Index*, IPI) dla chłoniaków agresywnych lub innych indeksów w zależności od typu chłoniaka. Szczegółową klasyfikację IPI przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 2.
Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤60 r.ż. vs >60 r.ż.
Stan sprawności chorego wg kryteriów ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Study Group</i>)	<2 vs ≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka	I/II vs III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤1 vs >1
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej	≤norma vs >norma
Grupa ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małe	≤1
Pośrednio małe	2
Pośrednio duże	3
Duże	≥4

Źródło: opracowanie własne na podstawie Warzocha 2020

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Chłoniaki mogą zajmować węzły chłonne (najczęściej) lub lokalizować się w okolicach pozawęzłowych. Do najczęstszych przyczyn zgłaszania się chorych do lekarza wymienia się:

- ⊗ objawy ogólne, takie jak gorączka, nocne poty lub utrata masy ciała;

- ⊗ powiększenie węzłów chłonnych – węzły są zwykle niebolesne, skóra nad nimi nie jest zmieniona, o średnicy zwykle powyżej 2 cm; duża masa powiększonych węzłów chłonnych może być przyczyną zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej, wodobrzusza, obrzęku kończyn dolnych. Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest charakterystyczne dla indolentnych chłoniaków B-komórkowych oraz węzłowych chłoniaków T-komórkowych;
- ⊗ objawy obecności guza w obszarze poza węzłami chłonnymi, np. ból brzucha wskutek powiększania się śledziony lub wątroby, żółtaczka wskutek nacieczenia wątroby [Warzocha 2020]. Pozawęzłowe ośrodki nowotworu często występują w przebiegu ALCL i obejmują skórę, tkankę miękką, kości, płuca, wątrobę oraz szpik kostny [Hapgood 2015];
- ⊗ objawy nacieczenia szpiku, tj. leukocytoza, leukopenia (rzadziej), niedokrwistość, małopłytkowość [Warzocha 2020].

U chorych z podtypem ALCL ALK- w chwili rozpoznania zazwyczaj zajęte są węzły chłonne (u 49% chorych) oraz rzadziej choroba zajmuje obszary pozawęzłowe (u 20% chorych) [Kao 2021].

Chorzy na chłoniaki agresywne bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu miesięcy [Warzocha 2020].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Zarówno w przypadku ALCL ALK+, jak i ALCL ALK- chorzy to zazwyczaj osoby płci męskiej w zaawansowanym stopniu choroby (III i IV), często z występującymi objawami ogólnymi. Stosunek częstości występowania choroby u mężczyzn i kobiet wynosi 1,5:1. Pięcioletnie przeżycie całkowite u chorych z grupy małego ryzyka, pośrednio małego, pośrednio dużego oraz dużego wg IPI u chorych na ALCL ALK+ i ALK- wynosi odpowiednio 90% vs 74%, 68% vs 62%, 23% vs 31% oraz 33% vs 13%, a więc prognoza jest korzystniejsza dla chorych z ALCL ALK+. W związku z tym, poza określeniem statusu ALK, istotne w szacowaniu długości przeżycia chorych są także czynniki kliniczne [Hapgood 2015, Kao 2021].

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest bardziej agresywny, częściej tworzy przerzuty i ma gorsze rokowania niż jego skórna postać. Wśród chorych na sALCL ALK- istnieje większe ryzyko nawrotu choroby niż w przypadku chorych o statusie ALK+, pomimo lepszej początkowej odpowiedzi na standardową chemioterapię [Long 2020]. U ponad 30%

chorych na ALCL ALK+ po zakończonej terapii I. linii obserwuje się wystąpienie nawrotu [Lobello 2020]. U około 10-20% chorych na sALCL pojawiają się przerzuty do skóry, częściej u chorych z podtypem ALK- [Long 2020].

W ostatnim czasie zidentyfikowano dwie rearanżacje genów u chorych sALCL ALK-, które mają istotne znaczenie kliniczne: *DUSP22* oraz *TP63*. U około 30% chorych na ALCL ALK- stwierdza się rearanżację genu *DUSP22*, która stanowi bardzo korzystny czynnik predykcyjny (5-letnie przeżycie całkowite na poziomie 90% chorych), podczas gdy rearanżacja *TP63* występuje u 8% chorych i jest związana z bardzo niekorzystną prognozą (5-letnie przeżycie całkowite na poziomie 17% chorych). Większość chorych to jednak chorzy „potrójnie negatywni”, bez rozpoznanych rearanżacji genów, u których rokowanie jest umiarkowane (5-letnie przeżycie całkowite na poziomie 42% chorych) [Hapgood 2019].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Rutynowe wykonywanie badań obrazowych w ramach obserwacji po leczeniu chorych na chłoniaki nie jest zalecane. Badania takie należy wykonywać jedynie w razie występowania wskazań klinicznych. Nawrót chłoniaka w tym samym lub innym podtypie WHO trzeba zawsze potwierdzić za pomocą badania histologicznego. W przypadku chłoniaków, w których szansa na wyleczenie jest duża (większość chłoniaków agresywnych), częstość wizyt kontrolnych po uzyskaniu całkowitej remisji powinna się zmieniać – na początku co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata (wówczas istnieje największe ryzyko wznowy), następnie co pół roku przez kolejne 3 lata. Po 5 latach zaleca się wizyty raz w roku w celu oceny pod kątem późnego nawrotu i następstw przebytej terapii [Szczeklik 2020].

Zgodnie z programem lekowym dotyczącym leczenia chorych na chłoniaki CD30+ skuteczność terapii oceniana jest za pomocą tomografii komputerowej (TK) lub pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET/TK).

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie:

- badań podmiotowych i przedmiotowych;
- badań obrazowych – TK lub PET/TK;
- kryteriów odpowiedzi na leczenie:
 - całkowita odpowiedź: ustąpienie objawów choroby oraz całkowita regresja zmian chorobowych w badaniu obrazowym lub negatywny wynik badania FDG-PET;

- częściowa odpowiedź: redukcja wymiarów zmian chorobowych o $\geq 50\%$ w badaniu obrazowym;
- stabilizacja choroby: zmiany wymiarów zmian o $< 50\%$;
- progresja choroby: wzrost wymiarów zmian $\geq 50\%$ lub wystąpienie nowych zmian [Cheson 2014].

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie, kluczowymi do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji będą:

- progresja choroby lub zgon (PFS, ang. *progression free survival*);
- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
- odpowiedź na leczenie (m.in. remisja, nawrót choroby, obecność choroby resztkowej);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina zależy od obszaru geograficznego (największa w Europie i USA) i wynosi 2-18/100 000 mężczyzn i 1-11/100 000 kobiet. Zapadalność stale rosła od początku XXI w., obecnie wydaje się stabilna. W Polsce występuje kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość NHL to rozrosty limfocytów B (86% przypadków), rzadziej limfocytów T (12% przypadków) i naturalnych komórek cytotoksycznych (2% przypadków) [Szczeklik 2020].

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek dotyczy około 3% dorosłych chorych na chłoniaka nie-Hodgkina oraz 10-20% chorych dzieci. sALCL występuje z częstością 1-9/100 000 osób [Orphanet 2014].



Obciążenie chorobą

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek to choroba zagrażająca życiu chorego. Szacuje się, że pięcioletnie przeżycie bez niepowodzenia leczenia u chorych z sALCL ALK- wynosi 36%, a 5-letnie przeżycie całkowite 49%. Średnio u chorych na ALCL ALK+ odnotowuje się lepsze wyniki – 60% w przypadku 5-letniego przeżycia bez niepowodzenia terapii oraz 70% dla 5-letniego przeżycia całkowitego. U chorych, u których wystąpił nawrót choroby szanse na wyleczenie są bardzo niskie [Savage 2008].⁵

Dane na temat jakości życia chorych z sALCL lub PTCL są trudno dostępne. Jest to prawdopodobnie spowodowane rzadkością występowania tej choroby, jej heterogenicznością, a także zaawansowanym stopniem choroby w momencie rozpoznania i niekorzystnymi rokowaniami związanymi z obecnie stosowanymi schematami terapeutycznymi. Jednakże w przypadku wszystkich nowotworów chory mierzy się nie tylko z chorobą pierwotną, ale jest również narażony na stany emocjonalne, które w niesprzyjających warunkach i dużym obciążeniu mogą prowadzić do depresji, zwiększonego lęku i w konsekwencji do różnych zaburzeń psychicznych [Kieszkowska-Grudny 2013].

W przypadku PTCL istotna jest kwestia obciążenia finansowego zarówno płatnika publicznego, jak i chorych. Badania wskazują, że chorzy z PTCL znacznie częściej korzystają z systemu opieki zdrowotnej niż chorzy bez PTCL. Informacje te pochodzą z badania retrospektywnego (dane z amerykańskiej bazy *Truven MarketScan*), w którym grupę kontrolną stanowili chorzy bez PTCL dopasowani do chorych z PTCL pod względem m.in. płci, wieku, regionu, rodzaju płatnika oraz planu leczenia [Burudpakdee 2016]. W badaniu autorzy raportowali, że hospitalizowanych lub przyjętych na pogotowiu było odpowiednio 47% i 50% chorych na PTCL, w porównaniu do 13,8% i 25% osób z populacji kontrolnej. Co więcej, wyniki badania *Aggarwal 2018* wskazują, że średnia całkowita długość pobytu chorego z PTCL w szpitalu w USA to ok. 9,3 dni. Jednocześnie w przeglądzie systematycznym *Ashaye 2019* wskazano, że średnia długość hospitalizacji z powodu PTCL w Hiszpanii to aż 14,6 dni [Potashman 2013, Aggarwal 2018, Ashaye 2019].

⁵ Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie retrospektywne z udziałem chorych na PTCL przeprowadzone w ramach projektu ITPC (ang. *International Peripheral T-Cell Lymphoma Project*). Badanie obejmowało m.in. 159 chorych z sALCL wcześniej nieleczonych, w tym 87 (54,7%) chorych z ALK+ sALCL i 72 (45,3%) chorych z ALK- sALCL. Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (FFS, ang. *failure free survival*) definiowano jako czas od rozpoznania do pierwszego wystąpienia progresji choroby, nawrotu po uzyskanej odpowiedzi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Hospitalizacje były najczęstszą formą świadczeń zdrowotnych wykorzystywanych przez chorych na PTCL, ale raportowano także wysokie zużycie zasobów w zakresie innych obszarów⁶, w szczególności w zakresie prowadzenia terapii z wykorzystaniem chemioterapii. PTCL jest jednostką chorobową związaną z wysokimi kosztami bezpośrednimi, głównie z powodu korzystania z usług medycznych oraz hospitalizacji. Według dostępnych badań, w Stanach Zjednoczonych średni miesięczny koszt za jednego chorego mieścił się w zakresie ok. \$6327 do \$9356, a koszt roczny na jednego chorego wynosił około \$75 934. Hospitalizacje stanowiły 32,2% poniesionych kosztów bezpośrednich. Najwyższe koszty występowały w przypadku chorych, którzy zostali poddani procedurze przeszczepienia komórek macierzystych, tj. aż \$126 093 [Potashman 2013, Burudpakdee 2016, Aggarwal 2018].

Pomimo braku badań oceniających konkretnie koszty bezpośrednie związane z sALCL, badania skupiające się szeroko na PTCL świadczą o tym, iż ta grupa chorób nakłada znaczne, bezpośrednie koszty na system opieki zdrowotnej. Powyższe dane wskazują na potrzebę wprowadzenia nowych terapii gwarantujących lepsze wyniki, a dzięki temu redukcję kosztów bezpośrednich poprzez zmniejszenie częstości występowania konieczności hospitalizacji oraz jej trwania w populacji wnioskowanej.

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych otrzymanej od Wnioskodawcy [Raport Cognosco].

⁶ Grupę kontrolną stanowili chorzy bez PTCL dopasowani do chorych z PTCL [Burudpakdee 2016] oraz chorzy z innym typem nowotworu niż PTCL [Potashman 2013].

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących I. linii leczenia chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL)⁷. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 3 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej opisujący aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T, w tym sALCL.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
NCCN	2020 [NCCN 2020]	Leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T
ESMO	2015 [ESMO 2015]	Leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T
BCSH	2011 [BCSH 2011]	Leczenie nowotworów z dojrzałych komórek T i komórek NK (z wyłączeniem chłoniaka skórniego z limfocytów T)

Wytyczne polskie

Organizacja ⁹	Rok wydania	Cel
PTOK	2020 [PTOK 2020]	Leczenie nowotworów z dojrzałych komórek T i NK

Odnalezione wytyczne jako terapię I linii wskazują zastosowanie wieloskładnikowych schematów chemioterapii (CHOP: cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon;

⁷ W przypadku braku szczegółowych wytycznych dla sALCL informacje uzupełniano o zalecenia dla PTCL

⁸ NCCN, ang. *National comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; BCSH, ang. *British Society for Haematology* – Brytyjskie Towarzystwo Hematologiczne

⁹ PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

CHOEP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon) [ESMO 2015, BCSH 2011] z uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy (ISRT, ang. *in-volved site radiotherapy*) [NCCN 2020, PTOK 2020]. Według polskich wytycznych schemat CHOEP jest zalecany wyłącznie u chorych poniżej 65 r.ż. [PTOK 2020]. Z kolei w wytycznych ESMO 2015 wskazano, iż CHOEP wykazał pewne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń u chorych w wieku poniżej 60 lat z ALCL ALK+ oraz brak korzyści w odniesieniu do OS. Zauważono, że stosowanie CHOEP ogranicza się do młodszych chorych (≤ 60 r.ż.), ze względu na jego toksyczność, o czym również wspomniano w wytycznych NCCN 2020.

Odnalezione wytyczne rekomendują także udział chorych w badaniach klinicznych [NCCN 2020, ESMO 2015, BCSH 2011, PTOK 2020].

Wytyczne NCCN 2020 jako I. linię leczenia sALCL rekomendują zastosowanie BV w skojarzeniu z CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) zarówno u chorych z podtypem ALK+ jak i ALK- [NCCN 2020].

W przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów intensywnej chemioterapii, można rozważyć mniej toksyczne metody leczenia, tj. schematy monoterapii, np. z gemcytabiną lub bendamustyną [ESMO 2015, PTOK 2020].

W ramach terapii konsolidacyjnej wszystkie odnalezione wytyczne rekomendują rozważenie zastosowania wysokodawkowych schematów chemioterapii i ratunkowego autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych [NCCN 2020, ESMO 2015, BCSH 2011, PTOK 2020].

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z obwodowych komórek T oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 18 lutego 2021 r.]
PTOK 2020	<p>Terapia I linii <u>Leczenie nowotworów z dojrzałych komórek T</u></p> <ul style="list-style-type: none"> u chorych na wczesną postać (stopień I) bez zmiany masywnej (<7,5 cm) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli CHOP z uzupełniającą radioterapią zajętej okolicy (ISRT) w dawce 35-40 Gy na okolice o dobrej tolerancji radioterapii (pachwina, pacha, szyja) [IB]. W przypadku lokalizacji choroby w obszarach, w których występuje duże ryzyko pojawienia się wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii, alternatywą dla leczenia skojarzonego może być wyłączna chemioterapia 6 cyklami CHOP [IA]; u chorych na wczesną postać (stopień II) bez zmiany masywnej (<7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP [IA]; u chorych na wczesną postać (stopnie I-II) ze zmianą masywną (≥7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 35-40 Gy, na obszary masywnej zmiany [IB]; u chorych z zaawansowaną chorobą (stopnie III-IV) należy zastosować 6-8 cykli CHOP co 21 dni (CHOP-21), których wariantami u chorych poniżej 65. roku życia mogą być CHOEP-21 lub CHOEP-14 [IA]. W celu konsolidacji remisji można rozważyć zastosowanie — z wyjątkiem chorych na ALCL ALK+ — wysokodawkowanej CTH wspomaganą autoSCT, zwłaszcza w ramach protokołów badań klinicznych [IIIB]; powinno się rozważyć się profilaktykę OUN, jeśli u chorych występują czynniki ryzyka zajęcia OUN [IIB]; chorym niekwalifikującym się do leczenia radykalnego można zalecać monoterapię gemcytabiną lub bendamustyną. 	<p><u>Brentuksymab vedotin</u></p> <p>Program lekowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> B.66. Leczenie chorych na pierwotne chłoniaki skórne T – komórkowe (ICD – 10: C 84) B.77. Leczenie chorych na chłoniaki CD30+ (C 81; C 84.5); w tym nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak Hodgkina, chorzy po ASCT ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby, nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL. Poziom odpłatności: bezpłatny <p>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p>
NCCN 2020	<p><u>Terapia I linii</u> sALCL:</p> <p><u>Chemioterapia wieloskładnikowa</u>, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> preferowany schematy chemioterapii: BV+CHP (cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon) [siła rekomendacji: 1]. inne rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> CHOP [siła rekomendacji: 2A]; 	<p><u>Cyklofosfamid</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania; Wskazanie pozarejestrycyjne: Choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 18 lutego 2021 r.]
	<ul style="list-style-type: none"> • CHOEP (etopozyd p.o. w dawce 200 mg/kg² można zastąpić w dniu 2 i 3 etopozydem podanym i.v., należy rozważyć podzielenie dziennych dawek etopozydu p.o. >200 mg) [siła rekomendacji: 2A]; • EPOCH z dostosowaniem dawki [siła rekomendacji: 2A]. <p>Leczenie konsolidacyjne w I. linii leczenia</p> <p>Należy rozważyć konsolidację terapią wysokodawkową i ratunkowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych [siła rekomendacji: 2A].</p> <p><u>ALCL ALK+ (stopień I, II):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia wieloskładnikowa (6 cykli) +/- ISRT (ang. <i>Involved Site Radiotherapy</i> – radioterapia miejsc zajętych przez nowotwór): <ul style="list-style-type: none"> • BV+CHP [siła rekomendacji: 1]; • CHOP [siła rekomendacji: 2A]; • CHOEP (etopozyd p.o. w dawce 200 mg/kg² można zastąpić w dniu 2 i 3 etopozydem podanym i.v., należy rozważyć podzielenie dziennych dawek etopozydu p.o. >200 mg) [siła rekomendacji: 2A]; • EPOCH z dostosowaniem dawki [siła rekomendacji: 2A]; • chemioterapia wieloskładnikowa (3-4 cykle) + ISRT [siła rekomendacji: 2B]. <p>Leczenie konsolidacyjne w I. linii leczenia</p> <p>Należy rozważyć konsolidację terapią wysokodawkową i ratunkowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych [siła rekomendacji: 2A].</p> <p><u>ALCL ALK+ (stopień III, IV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia wieloskładnikowa (6 cykli) – terapie jak wskazane powyżej dla sALCL. <p>Leczenie konsolidacyjne w I. linii leczenia.</p> <p>Należy rozważyć konsolidację terapią wysokodawkową i ratunkowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych u chorych z grupy wysokiego ryzyka wg IPI będących w stanie całkowitej odpowiedzi na leczenie [siła rekomendacji: 2A].</p> <p><u>ALCL ALK- (stopień I-IV):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ALCL ALK- z rearanżacją <i>DUSP22</i> związane jest z podobnym rokowaniem do podtypu ALK+ dlatego można rozważyć leczenie zgodnie z algorytmem dla ALCL ALK+; • udział w badaniach klinicznych (preferowane) lub chemioterapia wieloskładnikowa (6 cykli) +/- ISRT – terapie jak wskazane powyżej dla sALCL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: nowotwory złośliwe; • Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: załącznik C.13., w tym m.in. <u>obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</u>; • Poziom odpłatności: bezpłatny. <p><u>Doksorubicyna</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazania: załącznik C.20., w tym <u>obwodowy chłoniak z komórek T</u>; • Wskazanie: załącznik C.22.; • Poziom odpłatności: bezpłatny. <p><u>Doksorubicyna liposomalna</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazania: załącznik C.21.a; • Wskazania: załącznik C.21.b. • Poziom odpłatności: bezpłatny. <p><u>Winkrystyna</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazanie: załącznik C.61., w tym <u>obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</u>; • Poziom odpłatności: bezpłatny. <p><u>Prednizon</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 18 lutego 2021 r.]
ESMO 2015	<p>Po 3-4 cyklach należy ponownie ocenić stopień zaawansowania choroby z wykorzystaniem PET/CT (pozytonowa tomografia emisyjna, preferowane) lub C/A/P CT (ang. <i>chest/abdomen/pelvis CT</i> – tomografia komputerowa klatki piersiowej/brzucha/miednicy) z kontrastem.</p> <p>Terapia I linii</p> <ul style="list-style-type: none"> strategie leczenia powinny być dostosowane do czynników, tj.: wiek, wynik IPI, choroby współistniejące, które określają kwalifikowalność chorych do schematów leczenia wykorzystujących zintensyfikowane dawki; o ile to możliwe, zaleca się włączenie chorego do badań klinicznych. <p><u>Chorzy z nowo rozpoznany PTCL (postać węzłowa stadium I):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> skrócony harmonogram chemioterapii (np. 3 cykle), a następnie radioterapia z intencją wyleczenia; <p><u>Chorzy z nowo rozpoznany PTCL (postać węzłowa stadium II-IV):</u> <i>PTCL-NOS, AITL, ALCL ALK-, ALCL ALK+</i></p> <ul style="list-style-type: none"> CHOEP 14x6 (cyklofosamid, hydroksy-daunorubicyna, winkrystyna, prednizon, etopozyd) u chorych w wieku poniżej 60 lat z ALCL ALK+ wykazał pewne korzyści w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń, ale brak korzyści w przypadku OS; u chorych z PTCL wcześniej nieleczonych, schemat 6 cykli CHOEP co 2 tygodnie, a następnie autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (autoSCT) wykazały wysoki wskaźnik odpowiedzi (ORR=82%); przeprowadzane z wyprzedzeniem autoSCT u chorych wrażliwych na chemioterapię wiąże się z poprawą OS; na podstawie dostępnych danych, schemat CHOEP ze zintensyfikowaną dawką, a następnie autoSCT u chorych wrażliwych na chemioterapię i kwalifikujących się do przeszczepienia stanowi podejście terapeutyczne oparte na dowodach naukowych, które można zastosować poza badaniem klinicznym [III, B]; u chorych na ALCL ALK+ z profilem wysokiego ryzyka (np. IPI >2) w przypadku konsolidacji należy rozważyć autoSCT, natomiast nie jest ono zalecane u chorych o niskim profilu ryzyka; u chorych na ALCL ALK- wrażliwych na chemioterapię, u których osiągnięto odpowiedź całkowitą lub częściową kwalifikujących się do przeszczepienia zalecane jest przeprowadzenia autoSCT; u osłabionych chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów intensywnej chemioterapii, można rozważyć mniej toksyczne metody leczenia, tj. schematy monoterapii, np. z gemcytabiną lub bendamustyną. <p>Radioterapia</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym <u>chłoniaki u dorosłych</u>; Wskazanie pozarejestrowane: m.in. autoimmunizacyjne zapalenie wątroby u dzieci do 18 r.ż.; autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 r.ż.; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r.ż.; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 r.ż.; Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: nowotwory złośliwe; Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. <p>Etopozyd</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.24., w tym <u>obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</u>; Poziom odpłatności: bezpłatny <p>Gemcytabina</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.28.; w tym obwodowy i skórny chłoniak z komórek T w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe; Poziom odpłatności: bezpłatny. <p>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ na dzień 18 lutego 2021 r.]
	<ul style="list-style-type: none"> PTCL jest nieco mniej wrażliwy na promieniowanie niż agresywne chłoniaki z komórek B, mogą być potrzebne wyższe dawki promieniowania, chociaż nadal niższe niż w przypadku większości guzów litych; większość typów PTCL występuje zwykle w formie zaawansowanej. Nieliczni chorzy z chorobą miejscową mogą być leczeni miejscową radioterapią po chemioterapii, chociaż nie ma randomizowanych dowodów dotyczących tego podejścia. Zalecane dawki to 30-40 Gy. paliatywną radioterapię można zastosować w leczeniu miejscowo objawowej choroby. Zwykle stosowane dawki paliatywne 30 Gy w 10 frakcjach. 	<p><u>Bendamustyna</u></p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.67.; w tym obwodowy chłoniak z komórek T w przypadku oporności lub wznowy po leczeniu I. linii; <p>Poziom odpłatności: bezpłatny.</p>
BCSH 2011	<p><u>ALCL ALK+, ALK-:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wynik IPI ma wartość predykcyjną w ALCL, ale dodatni wynik ALK jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym; chorzy z ograniczonym stadium ALCL i bez niekorzystnych cech prognostycznych wg IPI powinni być leczeni 3-4 cyklami chemioterapii CHOP i radioterapią obszarów pierwotnie zajętych przez nowotwór; pozostali chorzy powinni otrzymać 6-8 cykli chemioterapii CHOP [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: Ib]; ALCL ALK- należy leczyć jak PTCL-NOS: <ul style="list-style-type: none"> leczenie PTCL-NOS powinno odbywać się w ramach badań klinicznych, jeśli to możliwe, ponieważ standardowa terapia daje rozczarowujące wyniki [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: IIa]; poza badaniami klinicznymi, standardową terapią pozostaje schemat CHOP. Należy rozważyć konsolidację autoSCT [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: IV]; chorobę nawrotową lub oporną na leczenie należy leczyć chemioterapią skojarzoną według przyjętych schematów i rozważyć zastosowanie alloSCT z RIC (ang. <i>reduced intensity conditioning</i> – kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności) [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: IV] lub autoSCT [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: IV] lub nowe terapie w ramach badań klinicznych; obietujące wyniki otrzymywano po zastosowaniu wielu substancji, zwłaszcza gemcytabiny i praletreksatu, jednak brak jest wystarczających danych, aby zalecić ich rutynowe stosowanie; należy rozważyć profilaktykę OUN [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: IV]; w przypadku nawrotu chorzy powinni otrzymać chemioterapię na bazie związków platyny lub alternatywny schemat ratunkowy, a u chorych z chorobą wrażliwą na chemioterapię należy rozważyć kwalifikację do przeszczepienia. 	<p>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p> <p><u>Kryzotynib</u></p> <p>Programu lekowego: B.6. Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34).</p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: bezpłatny. <p>Produkt leczniczy nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu.</p> <p><u>Hydroksydaunorubicyna</u></p> <p>Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce</p> <p><u>Auto/alloHSTC</u></p> <p>W ramach leczenia szpitalnego: Zarządzenie Nr 4/2021/DSOZ (załącznik 1)</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>W ramach leczenia szpitalnego: Zarządzenie Nr 155/2020/DSOZ (załącznik 1)</p>

NCCN 2020

Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośna zgodność NCCN do zasadności rekomendacji

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

2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN

ESMO 2015

Siła rekomendacji:

A – zdecydowanie zalecane, mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi

B – ogólnie zalecane, mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną

C – opcjonalne, niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (np. zdarzenia niepożądane, koszty)

D – generalnie niezalecane, umiarkowane dowody świadczące o skuteczności lub niekorzystnych skutkach

E – nigdy niezalecane, mocne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o niekorzystnych skutkach

Poziom dowodów:

I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędów systematycznych) lub metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności

II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanaliz takich badań, w których wykazano heterogeniczność

III – dowody z prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych

V – dowody z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów

BCSH 2011

Siła rekomendacji:

A, poziom dowodów Ia, Ib – zalecenia oparte na co najmniej jednym randomizowanym, kontrolowanym badaniu o dobrej jakości i spójności, uwzględniającym określone zalecenia

B, poziom dowodów IIa, IIb, III – zalecenia oparte na prawidłowo przeprowadzonych badaniach, ale brak randomizowanych, kontrolowanych badań na temat określonych zaleceń

C, poziom dowodów IV – zalecenia oparte na dowodach uzyskanych z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów

Poziom dowodów:

Ia – dowody uzyskane z metaanalizy badań RCT, wysoka jakość dowodów

Ib – dowody uzyskane z co najmniej jednego badania RCT, wysoka jakość dowodów

IIa – dowody uzyskane z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego, nierandomizowanego badania, w tym badań fazy II i badań kliniczno-kontrolnych, umiarkowana jakość dowodów

IIb – dowody uzyskane z co najmniej jednego innego rodzaju dobrze zaprojektowanego, quasi-eksperymentalnego badania, tj. badań bez planowanej interwencji, w tym badań obserwacyjnych, umiarkowana jakość dowodów

III – dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych, nieeksperymentalnych badań opisowych. Dowody uzyskane z metaanalizy lub badań RCT lub badań fazy II, które są publikowane wyłącznie w formie abstraktów, umiarkowana jakość dowodów

IV – dowody uzyskane z raportów lub opinii komisji ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego szanowanych autorytetów, niska jakość dowodów
PTOK 2020 – autorzy nie podali inf. na temat określenia siły rekomendacji i poziomu dowodów

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.2. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek stanowi podtyp chłoniaka z obwodowych komórek T (PTCL) – rzadkiej i niejednorodnej grupy nowotworów limfoidalnych. W Europie sALCL stanowi ok. 20% wszystkich przypadków chłoniaka z obwodowych komórek T [Hildyard 2017].

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest agresywnym, zagrażającym życiu nowotworem. Rokowanie u chorych zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych [Warzocha 2017].

Chociaż uważa się, że chorzy z ALK+ sALCL odnotowują korzystniejsze wyniki leczenia to rokowanie chorych może być równie niekorzystne, jak u chorych z podtypem ALK-, jeśli występują inne niekorzystne czynniki prognostyczne. Pięcioletnie przeżycie całkowite chorych z ALK- oraz ALK+ (IPI ≥ 2) sALCL zawiera się w zakresie od 23% do 50% [Savage 2008].

Ze względu na brak wysoce skutecznego leczenia standardowego chorzy na sALCL niepoddawani wcześniej leczeniu otrzymują niespecyficzną dla tej choroby chemioterapię skojarzoną, której skuteczność jest ograniczona.

Wobec braku innowacyjnych terapii w leczeniu sALCL oraz braku perspektywnych, wysokiej jakości dowodów klinicznych opublikowanych w czasie ostatnich 50 lat, najczęściej stosowaną formą terapii w I. linii leczenia sALCL jest schemat CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon) [d'Amore 2015], który jest terapią niespecyficzną dla sALCL i wiąże się z ograniczonym długoterminowym sukcesem terapeutycznym. [Ferreri 2013]. Do tej pory podjęto różne próby zwiększenia skuteczności CHOP przez stosowanie go w skojarzeniu m.in. z alemtuzumabem, pralatreksatem czy diftitoksem denileukiny, głównie w ramach badań jednoramiennych lub badań fazy II. Nie odnotowano przy tym wyraźnych korzyści klinicznych, a często nadmierną toksyczność terapii skojarzonej [Horwitz 2019].

Schemat CHOEP, który stanowi rozszerzenie schematu CHOP o etopozyd jest opcją dostępną jedynie dla chorych poniżej 60. roku życia z powodu toksyczności etopozydu (np. zwiększonego ryzyka występowania leukocytopenii o 3./4. stopniu nasilenia, trombocytopenii, niedokrwistości, infekcji i zapalenia błon śluzowych) [d'Amore 2015, Pfreundschuh 2004]. W tej grupie chorych stosowanie schematu CHOEP zapewnia jedynie

ograniczoną poprawę w zakresie przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń (EFS) i brak znaczącej korzyści w zakresie OS. [Schmitz 2010].

Powyższe implikuje, że istnieje znaczna, niezaspokojona potrzeba dostępu do nowych terapii w leczeniu sALCL o wyższej skuteczności względem obecnie stosowanych terapii oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Pomimo faktu, iż wielu chorych na sALCL może być wrażliwych na chemioterapię, czas ich odpowiedzi na leczenie jest często krótki, a nawroty są częste [d'Amore 2015]. Około 40-65% chorych doświadcza nawrotu sALCL po zastosowaniu I. linii leczenia w czasie 5 lat. Wyniki są niekorzystne wśród chorych otrzymujących chemioterapię podczas pierwszego nawrotu [Savage 2008]. Opóźnienie czasu do nawrotu choroby może zatem stanowić istotny cel terapii sALCL.

Powyższe wyniki podkreślają znaczenie zapobiegania nawrotom wśród chorych na sALCL oraz znacznej, niezaspokojonej potrzeby dostępu do nowych, skutecznych terapii w tej populacji.

4. Interwencja – brentuskymab vedotin

Produkt leczniczy Adcetris® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 października 2012 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Takeda Pharma A/S. Produkt leczniczy Adcetris® dostępny jest w postaci białego lub białawego zbrylonego proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin. Po rekonstrukcji każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris®

Kod ATC¹⁰	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC12.
Działanie leku	W klasycznym HL, sALCL i podtypach CTCL (w tym MF i pcALCL) ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Brentuksymab vedotin stanowi ADC, który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. 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.
Zarejestrowane wskazanie	<p>Produkt leczniczy Adcetris® wskazany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD); • w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT, ang. autologous stem cell transplant); • w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+; <ul style="list-style-type: none"> • po ASCT lub • po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia; • <u>skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL, ang. systemic anaplastic large cell lymphoma);</u> • w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym sALCL; • w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem skórny T-komórkowym CD30+ (CTCL, ang. cutaneous T-cell lymphoma), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

¹⁰ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>W leczeniu skojarzonym z chemioterapią (CHP) zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.</p> <p>Pierwotna profilaktyka ze wspomaganiami czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich chorych z wcześniej nieleczonym sALCL, u których stosowane jest leczenie skojarzone.</p> <p>Zalecana dawka początkowa u chorych, u których ponowiono leczenie, a u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie*.</p> <p>Chorzy, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).</p> <p>Jeśli podczas leczenia pojawi się neutropenia, leczenie jej powinno polegać na opóźnieniu podania kolejnych dawek.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie we wlewie trwającym 30 minut. Adcetris® nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt leczniczy należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Program lekowy B.77. <i>Leczenie chorych na chłoniaki CD30+</i></p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Adcetris® należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Jednoczesne podawanie bleomycyny (podanie wraz z BV powoduje toksyczność płucną).</p> <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia BV oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><u>Ciąża</u></p> <p>Nie należy stosować produktu leczniczego Adcetris® w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p><u>Płodność</u></p> <p>Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni produktem Adcetris® powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</u></p> <p>Produkt leczniczy Adcetris® wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (np. zawroty głowy).</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Chorzy powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. Lekarz powinien być w szczególności wyczulony na objawy sugerujące PML.</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>których chory może nie zauważyć (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, neurologicznych lub psychicznych).</p> <p>Chorych należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki.</p> <p>Chorzy podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.</p>
	<p>Produkt leczniczy Adcetris® (brentuksymab vedotin) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programów Lekowych B.66. oraz B.77 we wskazaniach innych niż wnioskowane.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Adcetris®* oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r. [ChPL Adcetris®, Obwieszczenie MZ 2021]*

*leczenie można ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez chorego

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania brentuksymabu vedotin

4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Adcetris® (brentuksymab vedotin)¹¹ w analizowanym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awmsg.nhs.wales/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

Łącznie odnaleziono 4 rekomendacje opublikowane przez CADTH, HAS, NICE i SMC w 2020 roku i wszystkie z nich były pozytywne. W rekomendacjach wskazano m.in. na istotną statystycznie i klinicznie przewagę w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby

¹¹ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

i przeżycia całkowitego wynikającą ze stosowania BV+CHP w porównaniu do stosowania schematu CHOP u chorych z sALCL wcześniej nieleczonych. Jednocześnie potwierdzono możliwość do kontrolowania profil bezpieczeństwa ocenianej terapii i brak pogorszenia jakości życia związanej z jej stosowaniem. BV+CHP został uznany za schemat terapeutyczny prowadzący do długoterminowej remisji i potencjalnego wyzdrowienia. Ponadto w rekomendacji *SMC 2020* eksperci kliniczni ocenili terapię BV+CHP jako postępowanie terapeutyczne w leczeniu sALCL. Podkreślono również, aby leczenie schematem BV+CHP stanowiło terapię I. linii dla dorosłych z nieleczonym uprzednio sALCL.

Rekomendacja *CADTH 2020* obejmowała chorych wcześniej nieleczonych z sALCL, PTCL-NOS i AITL [*CADTH 2020*], z kolei rekomendacje *HAS 2020*, *NICE 2020* i *SMC 2020* dotyczyły chorych wcześniej nieleczonych z sALCL [*HAS 2020*, *NICE 2020*, *SMC 2020*].

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Adcetris® (brentuksymab vedotin)	pCORD/CADTH 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z uprzednio nieleczonym sALCL, PTCL-NOS, AITL, z ekspresją antygenu CD30.	<p>Komitet ekspercki działający przy kanadyjskiej agencji oceny technologii medycznej rekomenduje objęcie refundacją brentuksymabu vedotin stosowanego w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio nieleczonym układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL), chłoniakiem z obwodowych komórek T bliżej nieokreślonym (PTCL-NOS) oraz chłoniakiem angioimmunoblastycznym z komórek T (AITL), wykazującymi ekspresję antygenu CD30.</p> <p>W rekomendacji zauważono również, iż w przypadku chorych z sALCL-dodatnim wynik wskaźnika IPI powinien wynosić ≥ 2. Leczenie należy kontynuować przez 6 lub 8 cykli, aż do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Wykazano, że istnieje istotna statystycznie i klinicznie przewaga w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego wynikająca ze stosowania BV+CHP w porównaniu do stosowania schematu CHOP u chorych z sALCL wcześniej nieleczonych. Jednocześnie potwierdzono możliwość kontrolowania profil bezpieczeństwa ocenianej terapii i brak pogorszenia jakości życia związanej z jej stosowaniem. BV+CHP został uznany za schemat terapeutyczny prowadzący do długoterminowej remisji i potencjalnego wyzdrowienia.</p> <p>Komitet stwierdził również, że przy przedstawionej cenie BV+CHP może być opłacalny kosztowo w porównaniu z CHOP u chorych z sALCL, PTCL-NOS i AITL z ekspresją antygenu CD30. Komisja zauważyła, że istnieje niepewność związana z długoterminową ekstrapolacją korzyści BV+CHP dla OS. Stwierdzono również, że przedstawiony wpływ na budżet jest prawdopodobnie niedoszacowany, a rzeczywisty wpływ na budżet może być znacznie większy.</p>
	HAS 2020	Pozytywna	Dorośli chorzy z uprzednio nieleczonym sALCL.	<p>Francuska agencja oceny technologii medycznych rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris® stosowanego w skojarzeniu z CHP u chorych z sALCL wcześniej nieleczonych niewykazujących ekspresji ALK, bądź w przypadku braku ekspresji ALK u chorych z wynikiem IPI ≥ 2.</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Nie rekomenduje się finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris® u chorych z sALCL ALK+ z wynikiem IPI<2 ze względu na brak dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w tej grupie chorych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Adcetris® w skojarzeniu z CHP wykazał istotną klinicznie przewagę nad schematem CHOP w zakresie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego u chorych z nieleczonym uprzednio sALCL. Zaleca się stosowanie BV+CHP w I. linii leczenia u chorych z sALCL, w wykluczeniu chorych ALK+ z wynikiem IPI<2.</p>
	NICE 2020	Pozytywna		<p>Brytyjska agencja oceny technologii medycznych rekomenduje stosowanie BV+CHP u dorosłych chorych z nieleczonym wcześniej sALCL. Jednocześnie NICE zastrzega, że rekomendacja obowiązuje w sytuacji wywiązania się producenta produktu leczniczego Adcetris® z ustaleń handlowych.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Standardowa terapia dla nieleczonego wcześniej sALCL obejmuje stosowanie schematu CHOP. Wskazano na istnienie dowodów klinicznych potwierdzających, iż terapia BV+CHP wydłuża czas przeżycia całkowitego i czas przeżycia bez progresji choroby względem chorych leczonych CHOP.</p> <p>BV w skojarzeniu z CHP statystycznie istotnie obniżył prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w porównaniu z CHOP. Wskaźnik HR wyniósł 0,59 (95%CI: 0,42; 0,84), p=0,0031. Przeżycie całkowite także było statystycznie istotnie dłuższe w grupie stosującej BV+CHP w porównaniu do grupy CHOP (HR=0,54, 95%CI: 0,337; 0,867, p=0,0096).</p> <p>NICE stwierdziło, iż istnieją niepewności co do modelu, ale najbardziej prawdopodobny szacunek opłacalności mieści się w zakresie tego, co NICE uważa za dopuszczalne w odniesieniu do wykorzystania zasobów NHS.</p>
	SMC 2020	Pozytywna		<p>Szkockie konsorcjum do spraw leków rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Adcetris® w skojarzeniu z CHP w terapii chorych z nieleczonym uprzednio sALCL.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>W badaniu ECHELON-2 wykazano, że terapia BV + CHP przynosi klinicznie istotną korzyść w zakresie przeżycia przez progresji choroby w populacji sALCL. Odsetek</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>2 letniego PFS wyniósł 68% w grupie leczonej BV+CHP i 54% w grupie stosującej CHOP (HR=0,59, 95% CI: 0,42; 0,84). Wartość parametru HR dla przeżycia całkowitego (dane z 25 września 2019 r.) wyniosła 0,63 (95% CI: 0,40; 0,99) wskazując na korzyść płynącą z leczenia BV+CHP.</p> <p>Wg. opinii EMA profil bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin w skojarzeniu z CHP wynikający z badania <i>ECHELON-2</i> jest zbieżny ze znanym profilem bezpieczeństwa tej substancji. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowano zbieżność profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Adcetris® w populacji sALCL oraz ogólnej.</p> <p>Eksperti kliniczni ocenili terapię BV+CHP jako postęp terapeutyczny w leczeniu sALCL ze względu na wydłużenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby względem leczenia CHOP, przy jednoczesnym braku wzrostu toksyczności związanej z leczeniem. Sugeruje się, by leczenie schematem BV w skojarzeniu z CHP stanowiło terapię I. linii dla dorosłych z nieleczonym uprzednio sALCL.</p>

4.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹² wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania opcji terapeutycznych dostępnych dla układowego chłoniaka anaplastycznego (sALCL) z dużych komórek oraz dla obwodowych chłoniaków z komórek T, do których należy sALCL. Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje.

Lek (substancja czynna)	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Adcetris® (brentuksymab vedotin)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT [RP Adcetris® 2020]	2020
Adcetris® (brentuksymab vedotin)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT [RP Adcetris® 2019]	2019
Xalkori® (kryzotynib)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT [RP Xalkori® 2018]	2018

Odnaleziono 3 dokumenty wydane przez AOTMiT, dotyczące finansowania leków stosowanych w leczeniu sALCL/PTCL, w tym 2 rekomendacje negatywne oraz 1 rekomendacja pozytywna.

Rekomendacja pozytywna, wydana 24 maja 2019 r. dotyczyła zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Prezes Agencji, powołując się na opinię Rady Przejrzystości i przedstawione dowody naukowe uznał zasadność finansowania produktu leczniczego Adcetris® we wnioskowanym wskazaniu.

Dnia 10.07.2020 r. Prezes Agencji wydał negatywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych leku Adcetris® we wskazaniu innym niż wnioskowane w ramach niniejszego raportu tj. agresywnym chłoniaku z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Decyzję uzasadniono brakiem dowodów naukowych oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/ IV AC.

¹² W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

Prezes Agencji wydał negatywną opinię dla wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xalkori® (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni. Decyzję uzasadniono niewystarczającą jakością dowodów naukowych przedstawionych we wniosku oraz brakiem wskazania kryzotynibu jako opcji terapeutycznej w ALCL przez wytyczne kliniczne.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6.
Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Adcetris® (brentuksymab vedotin)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2020	negatywna	Chorzy na agresywnego chłoniaka z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4).	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Adcetris® (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka à 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p>Uzasadnienie: W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC.</p> <p>W ramach oceny efektywności klinicznej uwzględniono badanie randomizowane III fazy <i>ECHELON-2</i> (Horwitz 2018), które było badaniem rejestracyjnym w FDA oraz badanie jednoramienne II fazy (Horwitz 2014). W badaniu <i>ECHELON-2</i> porównywano stosowanie BV+CHP vs CHOP w całej grupie badanych pacjentów (wszystkie typy histologiczne łącznie) i oceniano wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. We wskazaniu PTCL-NOS raportowano o 17% dłuższe PFS i o 17% niższe ryzyko zgonu w grupie BV+CHP w porównaniu z CHOP, przy czym różnice nie były istotne statystycznie.</p> <p>Odnosząc się do wyników badania <i>ECHELON-2</i> należy zaznaczyć, że populacja zgodna z wnioskowaną stanowiła jedynie 16% populacji włączonej do badania. Ponadto dostępne dane nie miały wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić skuteczność leczenia w poszczególnych podtypach histologicznych chłoniaka. Należy również podkreślić, że populacja pacjentów oceniana w badaniu nie była uprzednio leczona, co jest niespójne z wnioskowanym wskazaniem (dotychczas stosowano inne leczenie). Powyższe kwestie stanowią ograniczenie wiarygodności wnioskowania i uniemożliwiają przełożenie wyników badania na wnioskowaną populację. Zgodnie z wynikami badania jednoramiennego Horwitz 2014, stanowiącego dowód naukowy o niższym poziomie wiarygodności, 7 z 21 (33%) pacjentów z PTCL-NOS, osiągnęło obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), u 3 (14%)</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>raportowano odpowiedź całkowitą, u 4 (19%) odpowiedź częściową, u 3 (14%) stabilną chorobą, natomiast progresję raportowano u ponad połowy (N=11; 52%) pacjentów.</p> <p>Reasumując, głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris® (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność tej terapii u pacjentów z ww. rozpoznaniem.</p>
<p>Adcetris® (brentuksymab vedotin)</p>	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2019</p>	<p>pozytywna</p>	<p>Chorzy na układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p> <p>Uzasadnienie: W ramach analizy klinicznej odnaleziono 2 jednoramienne badanie pierwotne dotyczące skuteczności klinicznej brentuksymabu vedotin (BV) (<i>Pro 2012, Pro 2017</i>) oraz 2 badania pierwotne odnoszące się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii (<i>Broccoli 2017, Gandolfi 2016</i>) we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania <i>Pro 2012</i> 57% pacjentów osiągnęło remisję całkowitą (CR) i 29% częściową remisję (PR). W fazie wydłużonej badania opisanego w publikacji <i>Pro 2017</i> mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 25,6 mies. Wśród pacjentów z CR nie osiągnięto mediany czasu trwania odpowiedzi, a szacowany 5-letni odsetek PFS wyniósł 57%. Szacowany 5-letni odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 60%. Spośród pacjentów w badaniu <i>Pro 2017</i>, którzy osiągnęli CR, 22 pacjentów nie przechodziło późniejszego (po terapii BV) przeszczepu komórek macierzystych (SCT), mediana PFS wyniosła u nich 39,4 miesiąca z odsetkiem 5-letnich PFS 48%; odsetek 5-letnich OS 81%. Spośród tej grupy bez SCT 12 pacjentów (54%) żyło na końcu obserwacji i nie stwierdzono u nich obecności choroby progresywnej.</p> <p>W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu <i>Pro 2017</i> odnotowano 25 zgonów (14 związanych z chorobą). Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: obwodowa neuropatia czuciowa, mdłości, zmęczenie, gorączka, biegunka, wysypka, zaparcia oraz neutropenia (<i>Pro 2012</i>).</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Wyniki badań dotyczących skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii są spójne z wynikami badań w zakresie skuteczności klinicznej BV.</p> <p>Odnalezione wytyczne (amerykańskie i włoskie) rekomendują zastosowanie brentuksymabu vedotin we wnioskowanym wskazaniu.</p>
Xalkori® (kryzotynib)	Rekomendacja Prezesa AOTMiT, 2018	negatywna	Chorzy na chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK-dodatnich (ICD-10: C84).	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Xalkori® (kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84).</p> <p>Uzasadnienie: Brak jest randomizowanych badań pozwalających na ocenę efektywności kryzotynibu w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK+. Dostępne jest tylko jedno badanie dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii – niskiej jakości jednoramienne badanie I fazy, do którego włączono 79 pacjentów w wieku 12 miesięcy – 22 lata z nawrotowym nowotworem, tj. guzami litymi lub chłoniakami anaplastycznymi z dużych komórek (ALCL). Zgodnie z wynikami badania obiektywną odpowiedź na leczenie stwierdzono u 14 z 79 pacjentów (9 odpowiedzi całkowitych, 5 częściowych). Biorąc pod uwagę jedynie chorych z ALCL z aberracją ALK to odpowiedź na leczenie odnotowano u 8 na 9 takich pacjentów.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała, że kryzotynib był dobrze tolerowany. Zdarzenia niepożądane stopnia 4, które wystąpiły to neutropenia (n=2) oraz podniesiony poziom enzymów wątrobowych (n=1).</p> <p>Powyższe wskazuje na możliwą skuteczność, jednakże w celu pełnej oceny potrzebne są badania wyższej jakości.</p> <p>Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych kryzotynib nie został wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Analiza wytycznych klinicznych wiodących organizacji, zarówno polskich jak i zagranicznych, wykazuje, że opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w rozpatrywanej populacji chorych w I. linii leczenia obejmują:

- schemat **CHOP** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
- schemat **CHOEP** (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd) zalecany u chorych poniżej 65 r.ż.;
- **brentuksymab vedotin** w skojarzeniu z CHP;
- **gemcytabinę lub bendamustynę** zalecane w monoterapii w przypadku chorych, którzy nie kwalifikują się do schematów intensywnej chemioterapii.

Spośród wymienionych wyżej opcji terapeutycznych we wnioskowanej populacji refundowane są schematy CHOP i CHOEP. Powyższe implikuje, że potencjalnymi **komparatorami dla brentuksymabu vedotin w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną będą schematy CHOP oraz CHOEP.**

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę poszczególnych produktów leczniczych wchodzących w skład omawianych komparatorów.

Tabela 7.
Charakterystyka komparatorów – część I.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Cyklofosfamid, ATC: L01AA01	01.09.1993 r. Baxter Polska Sp. z o.o.	<p>Cyklofosfamid jest lekiem cytostatycznym z grupy oksazafofosforyn. Cyklofosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA–białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.</p> <p>Do aktywacji cyklofosfamidu potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.</p>	<p>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w następujących chorobach: białaczki, chłoniaki złośliwe, złośliwe guzy łite z przerzutami lub bez przerzutów, leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</p>	<p>Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych.</p> <p>W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.</p> <p>Niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Cyklofosfamid powinien być podawany rano.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania; Wskazanie pozarejestracyjne: Choroby autoimmunizacyjne, amyloidoza, zespół hemofagocytowy, zespół POEMS, małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami, anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami, sarkoidoza, śródmiąższowe zapalenie płuc, w przypadkach innych niż określone w ChPL z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: nowotwory złośliwe; Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu. <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.13., w tym m.in.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
					<p><u>obwodowy i skórny chłoniak z komórek T;</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poziom odpłatności: bezpłatny.
Doksorubicyna ATC: L01DB01	11.03.2011 r. Accord Healthcare Limited	<p>Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodoru doksorubicyny odbywa się za pomocą cytotoksycznych mechanizmów, w szczególności zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoiomerazy II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu (wolnych rodników). Wszystkie te mechanizmy wywierają negatywny wpływ na syntezę DNA: wbudowanie cząsteczki doksorubicyny do DNA hamuje działanie polimeraz RNA i DNA przez zaburzanie zdolności rozpoznawania zasad i specyficzności ich sekwencji. Hamowanie topoiomerazy-II powoduje pęknięcia w pojedynczych i podwójnych łańcuchach helisy DNA.</p>	<p>Doksorubicyna jest wskazana do stosowania w leczeniu m.in. złośliwych chłoniaków niezziarnicznych.</p> <p>Doksorubicynę często stosuje się w schemacie chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi.</p>	<p>Doksorubicynę podaje się dożylnie i do pęcherza moczowego. Doksorubicynę można podawać w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin.</p> <p>W przypadku podawania jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności, tj. duże dawki dożylnie cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takimi jak daunorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna, dawkowanie to 30-60 mg/m² pc., co 3-4 tygodnie.</p> <p>U chorych, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki leku (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi 15-20 mg/m² powierzchni ciała na tydzień.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazania: załącznik C.20., w tym <u>obwodowy chłoniak z komórek T;</u> Wskazanie: załącznik C.22.; Poziom odpłatności: bezpłatny. <p>Doksorubicyna liposomalna</p> <p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazania: załącznik C.21.a; Wskazania: załącznik C.21.b. Poziom odpłatności: bezpłatny.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Winkrystyna, ATC: L01CA02	05.11.2008 r. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	<p>Alkaloidy barwinka to klasyczne „trucizny wrzeciona”, które wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule - tubuliną, powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul.</p> <p>Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca²⁺ ATPaza.</p>	<p>Produkt leczniczy Vincristine Teva® jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu m.in. chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków niezłośliwych.</p>	<p>Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu.</p> <p>W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu.</p> <p>Zwykle stosowana dawka dla dorosłych chorych wynosi 1,4 mg/m² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień.</p> <p>Podanie wyłącznie dożyłne. Podanie inną drogą prowadzi do zgonu.</p>	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.61., w tym <u>obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</u>; Poziom odpłatności: bezpłatny.
Etopozyd, ATC: L01CB01	03.07.1998 r. EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	<p>Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się, w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje</p>	<p>Etoposid-Ebewe® jest wskazany m.in. w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka niezłośliwego u chorych dorosłych i pediatrycznych.</p>	<p>Zalecane dla dorosłych chorych dawki to 50 do 100 mg/m² pc/dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc/dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tyg. i w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.</p> <p>Podanie drogą powolnej infuzji dożyłnej (zwykle przez 30 do 60 minut).</p>	<p>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: załącznik C.24., w tym <u>obwodowy i skórny chłoniak z komórek T</u>; Poziom odpłatności: bezpłatny

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników.			
Prednizon, ATC: H02AB07	28.08.1990 r. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie	Prednizon jest wskazany m.in. w skojarzeniu z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym, do stosowania w leczeniu białaczek i chłoniaków u dorosłych.	Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Należy podawać w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.	<p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym <u>chłoniaki u dorosłych</u>; Wskazanie pozarejestracyjne: m.in. eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia, miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego) Poziom odpłatności: ryczałt. <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazanie: nowotwory złośliwe; Poziom odpłatności: bezpłatnie do limitu.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków.			

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Endoxan®, ChPL Doxorubicinum Accord®, ChPL Etoposid-Ebewe®, ChPL Encortor®, ChPL Vincristine Teva® oraz Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

Tabela 8.
Charakterystyka komparatorów – część II.

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
Cyklofosfamid , ATC: L01AA01	Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakiegokolwiek inny składnik leku; • obturacją odpływu moczu. 	<p>Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosfamidu i ich następstw podane poniżej i w innych punktach mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosfamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści.</p> <p>OSTRZEŻENIA: <u>Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cyklofosfamidem może wywoływać mielosupresję i znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej. • Mielosupresja wywołana przez cyklofosfamid może powodować leukopenię, neutropenię, trombocytopenię (związaną ze zwiększonym ryzykiem krwotoków) i anemię. • Ciężka immunosupresja prowadziła do ciężkich zakażeń, czasem prowadzących do zgonu. Zgłaszano także występowanie sepsy i wstrząsu septycznego. Do zakażeń zgłaszanych w związku ze stosowaniem cyklofosfamidu należą zapalenia płuc, a także zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze. <p><u>Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe</u></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<ul style="list-style-type: none"> • Podczas leczenia cyklofosfamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się owrzodzenie/martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza. • Działanie toksyczne na układ moczowy może być podstawą do przerwania leczenia. • W przypadku zwłóknienia, krwawień lub powstania wtórnej zmiany nowotworowej konieczne może być usunięcie pęcherza (cystektomia). • Zgłaszano przypadki toksycznego działania na układ moczowy prowadzące do śmierci. <p><u>Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem prowadzącej do śmierci. • Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdziu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego. • Zgłaszano ostre działanie kardiotoksyczne przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu poniżej 20 mg/kg. <p><u>Działanie toksyczne na płuca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby wenookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca. Zgłoszono działanie toksyczne na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej. <p><u>Wtórne nowotwory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających. • Zwiększone jest ryzyko raka dróg moczowych, jak również ryzyko mielodysplastycznych zmian, częściowo przechodzących w ostre białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym należą chłoniak, rak tarczycy i mięsaki. <p><u>Choroba wenookluzyjna wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD). • Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloablacji) w okresie przygotowawczym do przeszczepu szpiku kostnego, w skład którego wchodzi cyklofosfamid w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfan lub inne środki, zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka wystąpienia VOLD (patrz punkt 4.5). Po terapii cytoredukcyjnej, objawy kliniczne zazwyczaj rozwijają się od 1 do 2 tygodni po przeszczepie i charakteryzują się gwałtownym przyrostem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem i hiperbilirubinemią/żółtaczką.

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>Genotoksyczność</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci. <p><u>Wpływ na płodność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci. Rozwój bezpłodności wydaje się zależeć od dawki cyklofosfamidu, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia. U niektórych pacjentów bezpłodność wywołana cyklofosfamidem może być nieodwracalna. <p><u>Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W związku z podawaniem cyklofosfamidu, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci. Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące. <p><u>Zaburzenia gojenia ran</u></p> <p>Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.</p> <p>ŚRODKI OSTROŻNOŚCI</p> <p><u>Utrata włosów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgłaszano wypadanie włosów i może ono wystąpić z większą częstością przy stosowaniu większych dawek. Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia. Należy spodziewać się, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu podawania leku lub nawet w czasie stałego leczenia, ale mogą mieć inną strukturę i kolor. <p><u>Nudności i wymioty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podawanie cyklofosfamidu może powodować nudności i wymioty. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwwymiotnych w celu zapobiegania i łagodzenia nudności i wymiotów. Spożycie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem. <p><u>Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podawanie cyklofosfamidu może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. <p><u>Podanie leku poza żyłę</u></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<ul style="list-style-type: none"> Działanie cytostatyczne cyklofosfamidu rozpoczyna się po jego aktywacji, która zachodzi głównie w wątrobie. Dlatego ryzyko uszkodzenia tkanek przy przypadkowym podaniu leku poza żyłę jest niskie. W przypadku niezamierzonego podania cyklofosfamidu poza żyłę, należy natychmiast przerwać wlew, odessać roztwór cyklofosfamidu podany pozanaczyniowo, używając kaniuli umieszczonej w miejscu podania, oraz zastosować inne właściwe środki zaradcze. <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z zaburzeniami nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów. <p><u>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę. <p><u>Stosowanie u pacjentów po wycięciu nadnerczy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z niewydolnością nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawki kortykosteroidów w przypadku narażenia na stres związany z działaniem toksycznym cytostatyków, w tym cyklofosfamidu.
<p>Dokсорubicyna ATC: L01DB01</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną (chlorowodorek dokсорubicyny) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p><i>Przeciwwskazania do podawania dożylnego:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na antracenodiony lub inne antracykliny wyraźne przedłużenie zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej spowodowane uprzednim leczeniem środkami cytotoksycznymi i (lub) napromienianiem uprzednie leczenie maksymalnymi dawkami skumulowanymi dokсорubicyny i (lub) innymi antracyklinami (np. daunorubicyna, 	<p>Dokсорubicynę w postaci roztworu do infuzji należy podawać wyłącznie pod nadzorem lekarza wykwalifikowanego i doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych dożylnie lub dopęcherzowo. Chlorowodorek dokсорubicyny może nasilać toksyczność innych terapii przeciwnowotworowych. Należy przeprowadzać uważną kontrolę czy nie występują możliwe powikłania kliniczne, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie lub zahamowaniem czynności szpiku kostnego lub pacjentów wcześniej leczonych antracyklinami lub napromienianiem śródpiersia.</p> <p>Na początku leczenia dokсорubicyną pacjenci wymagają ścisłej obserwacji i rozległego monitorowania laboratoryjnego. Dlatego, zaleca się hospitalizację pacjentów, przynajmniej w początkowej fazie leczenia. Podczas okresu przyjmowania leku, dokсорubicyna może powodować bezpłodność.</p> <p>Leczenie pacjentów dokсорubicyną można rozpocząć po ustąpieniu ostrych objawów działania toksycznego zastosowanego wcześniej leczenia cytotoksycznego (takich jak: zapalenie jamy ustnej, neutropenia, małopłytkowość i uogólnione zakażenia).</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia dokсорubicyną i w jego trakcie, zaleca się przeprowadzenie następujących badań monitorujących (częstość badań będzie zależeć od ogólnego stanu pacjenta, wielkości dawki i jednocześnie stosowanych leków):</p> <ul style="list-style-type: none"> zjęcia rentgenowskie płuc i klatki piersiowej oraz badanie EKG

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
	<p>epirubicyna, idarubicyna) i antracenedionami (patrz punkt 4.4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie uogólnione • ciężkie zaburzenia czynności wątroby • ciężkie arytmie, niewydolność serca, przebyty zawał mięśnia sercowego, ostra zapalna choroba serca • zwiększona skłonność do krwawień • karmienie piersią (patrz punkt 4.6). <p><i>Przeciwwskazania do podania do pęcherza moczowego</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • guzy inwazyjne penetrujące ścianę pęcherza moczowego (poza T1) • zapalenie pęcherza moczowego • krwimocz • trudności z wprowadzeniem cewnika do pęcherza moczowego (np. w przypadku • występowania dużych guzów pęcherza) • karmienie piersią (patrz punkt 4.6). • zakażenie dróg moczowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • regularna kontrola czynności serca (ocena frakcji wyrzutowej lewej komory – ang. LVEF poprzez np. badanie EKG (elektrokardiografia), UKG (ultrasonokardiografia) i MUGA (angiokardiografia radioizotopowa) • codzienne kontrolowanie stanu jamy ustnej i gardła czy nie występują zmiany błony śluzowej • badania krwi: hematokryt, płytki krwi, morfologia krwi z rozmazem, aminotransferazy glutaminianowo pirogronowa (SGPT) i glutaminianowo szczawiooctowa (SGOT), dehydrogenaza mleczanowa (LDH), bilirubina i kwas moczowy. <p><u>Kontrola leczenia</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby z zastosowaniem standardowych testów, takich jak badanie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AlAT), alkalicznej fosfatazy, stężenia bilirubiny, a także czynności nerek (patrz punkt 4.4).</p> <p><u>Kontrola czynności lewej komory</u></p> <p>Analizę LVEF z zastosowaniem ultrasonografii lub scyntygrafii serca należy przeprowadzić w celu optymalizacji stanu serca pacjenta. Kontrolę tę należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia i po każdym podaniu dawki skumulowanej wynoszącej około 100 mg/m² (patrz punkt 4.4).</p> <p><u>Czynność serca</u></p> <p>Kardiotoksyczność stanowi ryzyko związane z leczeniem antracyklinami, które może objawiać się w postaci zdarzeń wczesnych (tj. ostrych) lub późnych (tj. opóźnionych).</p> <p><i>Zdarzenia wczesne (ostre):</i> wczesna kardiotoksyczność doksorubicyny obejmuje głównie przyspieszenie zatokowe i (lub) nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), takie jak nieswoiste zmiany odcinka ST lub załamka T. Opisywano także częstoskurcze, w tym przedwczesne pobudzenia komorowe i częstoskurcz komorowy, bradykardię, a także blok przedsionkowo-komorowy i blok odnogi. Objawy te zwykle wskazują na przemijającą ostrą toksyczność. Objawy te zwykle nie wskazują na możliwy rozwój kardiotoksyczności opóźnionej i na ogół nie są wskazaniem do przerwania leczenia doksorubicyną. Spłaszczenie i poszerzenie zespołu załamek elektrokardiogramu QRS poza wartości prawidłowe może wskazywać na kardiomiopatię indukowaną chlorowodorkiem doksorubicyny. Z reguły, u pacjentów z prawidłową wartością wyjściową LVEF (=50%), zmniejszenie całkowitej wartości LVEF o 10% lub jej zmniejszenie do wartości poniżej 50% wartości progowej wskazuje na zaburzenia czynności serca. W takiej sytuacji należy dokładnie rozważyć leczenie chlorowodorkiem doksorubicyny.</p> <p><i>Zdarzenia późne:</i> opóźniona kardiotoksyczność zwykle rozwija się w późniejszej fazie leczenia doksorubicyną lub w ciągu 2 do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia, lecz opisywano także późniejsze zdarzenia kilka miesięcy lub nawet lat po zakończeniu leczenia. Opóźniona kardiomiopatia przejawia się zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) i (lub) objawami subiektywnymi i obiektywnymi zastoinowej niewydolności serca (CHF), takimi jak duszność, obrzęk płuc, obrzęk opadowy, powiększenie serca i wątroby, skąpomocz, wodobrzusze, wysięk opłucnowy i rytm cwałowy. Opisywano także działania podostre, takie jak zapalenie</p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>osierdzia i (lub) zapalenie mięśnia sercowego. Zagrożająca życiu zastoinowa niewydolność serca jest najcięższą postacią kardiomiopatii indukowanej antracyklinami i stanowi działanie toksyczne leku ograniczające dawkę skumulowaną.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną u pacjentów należy ocenić czynność serca oraz kontrolować ją w trakcie leczenia w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności serca. Ryzyko to można zmniejszyć, regularnie monitorując LVEF w trakcie leczenia i niezwłocznie przerywając leczenie doksorubicyną po wystąpieniu pierwszych objawów zaburzeń czynności serca. Właściwe metody ilościowe do powtarzanej oceny czynności serca (ocena LVEF) obejmują angiografię wielobramkową z zastosowaniem radionuklidu (MUGA) lub echokardiografię (ECHO). Podstawowa ocena czynności serca z badaniem EKG lub badaniem MUGA lub ECHO, jest zalecana szczególnie u pacjentów ze zwiększonymi czynnikami ryzyka kardiotoxyczności. Należy powtarzać ocenę LVEF w badaniach MUGA lub ECHO, zwłaszcza przy wyższych skumulowanych dawkach antracyklin. Ocenę czynności serca należy przeprowadzać z zastosowaniem tej samej techniki badania przez cały okres obserwacji.</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia zastoinowej niewydolności serca, szacowane na około 1% do 2% przy dawce skumulowanej 300 mg/m², powoli zwiększa się do całkowitej dawki skumulowanej 450- 550 mg/m². Następnie ryzyko zastoinowej niewydolności serca wzrasta znacznie; dlatego też nie zaleca się przekraczania maksymalnej dawki skumulowanej 550 mg/m². Kardiotoxyczność po zastosowaniu doksorubicyny może wystąpić także przy mniejszych dawkach skumulowanych, jeśli u pacjenta występują inne potencjalne czynniki ryzyka kardiotoxyczności (choroby układu krążenia w wywiadzie, uprzednie leczenie innymi antracyklinami lub antracenedionami, wcześniejsza lub równoczesna radioterapia na okolice śródpiersia i (lub) osierdzia, a także równoczesne stosowanie produktów leczniczych ze zdolnością hamowania kurczliwości serca, w tym cyklofosfamid i 5-fluorouracyl). Dlatego należy dokładnie kontrolować czynność serca.</p> <p>Dzieci i młodzież znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju opóźnionej radiotoxyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko to w większym stopniu może dotyczyć kobiet niż mężczyzn. W celach profilaktycznych zaleca się okresowe badania czynności serca. 6 U dzieci i młodzieży istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoxyczności po podaniu doksorubicyny. Ryzyko wystąpienia opóźnionej kardiotoxyczności jest większe u kobiet niż u mężczyzn. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności serca. Prawdopodobnie toksyczność doksorubicyny i innych antracyklin lub antracenedionów jest addytywna.</p> <p><u>Czynność wątroby</u></p> <p>Główną drogą eliminacji doksorubicyny jest wątroba i drogi żółciowe. Przed rozpoczęciem leczenia doksorubicyną oraz w jego trakcie należy oceniać całkowite stężenie bilirubiny w surowicy. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny klirens leku może być wolniejszy ze zwiększeniem ogólnej toksyczności. U pacjentów tych zaleca się stosowanie mniejszych dawek (patrz punkt 4.2). Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby nie powinni otrzymywać doksorubicyny (patrz punkt 4.3).</p> <p><u>Toksyczność hematologiczna</u></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>Doksorubicyna może powodować zahamowanie czynności szpiku kostnego (patrz punkt 4.8). Przed każdym cyklem leczenia doksorubicyną oraz podczas każdego cyklu należy wykonywać badania hematologiczne, w tym liczbę białych krwinek (WBC) w morfologii krwi z rozmazem. Głównym objawem toksyczności chematologicznej doksorubicyny jest zależna od dawki, przemijająca leukopenia i (lub) granulocytopenia (neutropenia) i jest to najczęstsze ograniczające dawkę ostre działanie toksyczne tego leku. Leukopenia i neutropenia zazwyczaj osiągają nadir pomiędzy 10. do 14. dniem po podaniu leku. Liczba leukocytów i (lub) neutrofilów w większości przypadków wraca do prawidłowych wartości do dnia 21. Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, jeśli parametry krwi nie są prawidłowe. Mogą także wystąpić małopłytkowość i niedokrwistość. Do następstw klinicznych ciężkiego zahamowania czynności szpiku kostnego należą gorączka, zakażenia, sepsa i (lub) posocznica, wstrząs septyczny, krwawienie, niedotlenienie tkanek lub zgon.</p> <p><u>Wtórna białaczka</u></p> <p>U pacjentów leczonych antracyklinami (w tym doksorubicyną) opisywano wtórną białaczkę z fazą preleukemiczną lub bez tej fazy. Wtórna białaczka występuje częściej, gdy leki te są podawane w połączeniu ze środkami przeciwnowotworowymi uszkadzającymi DNA, gdy pacjenci byli wcześniej intensywnie leczeni lekami cytotoksycznymi lub gdy dawki antracyklin były zwiększane. W białaczkach tego typu okres utajenia może trwać 1-3 lata.</p> <p><u>Podawanie do pęcherza moczowego</u></p> <p>Podanie doksorubicyny do pęcherza moczowego może spowodować objawy chemicznego zapalenia pęcherza moczowego (tj. bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, moczenie nocne, stranguria, krwimocz, martwica ściany pęcherza moczowego). Szczególnej uwagi wymagają problemy związane z cewnikowaniem (tj. zwężenie cewki moczowej spowodowane przez naciekający guz pęcherza moczowego). Droga podania do pęcherza moczowego jest przeciwwskazana w przypadku występowania guzów penetrujących ścianę pęcherza moczowego (poza T1). Droga podania za pomocą cewnika do pęcherza moczowego nie powinna być stosowana u pacjentów z guzami penetrującymi ścianę pęcherza moczowego, zakażeniem dróg moczowych i stanami zapalnymi pęcherza moczowego.</p> <p><i>Kontrolowanie stężenia kwasu moczowego w surowicy</i></p> <p>Stężenie kwasu moczowego w surowicy może zwiększyć się podczas leczenia.</p> <p>W przypadku hiperurykემii należy rozpocząć terapię lekami zmniejszającymi stężenie kwasu moczowego we krwi. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).</p> <p><i>Objawy żołądkowo-jelitowe</i></p> <p>Zaleca się zapobiegawcze stosowanie środków przeciwwymiotnych. 7 Uwaga: doksorubicyny nie wolno stosować w przypadku występowania stanów zapalnych, owrzodzeń lub biegunki.</p> <p><i>Wynacznienie</i></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>Podanie poza żyłę może prowadzić do miejscowej martwicy i zakrzepowego zapalenia żył. Piekący ból w miejscu podania wlewu może wskazywać na wynaczynienie pozażylnie. Jeśli nastąpi wynaczynienie, należy natychmiast przerwać wstrzykiwanie lub wlew leku; igłę należy pozostawić wkłutą w żyłę na krótki czas, po czym usunąć ją po aspiracji krwi (patrz punkt 4.4). W przypadku wynaczynienia należy rozpocząć wlew dożylny deksrazoksanem nie później niż 6 godzin po wynaczynieniu (patrz ChPL dla deksrazoksanu; Dawkowanie i Inne informacje). Jeśli deksrazoksan jest przeciwwskazany do stosowania, zaleca się miejscowe zastosowanie 99% dimetylosulfotlenku w miejscu o polu dwa razy większym niż miejsce podania (4 krople na 10 cm² powierzchni skóry), po czym powtarzać to trzy razy na dobę przez okres co najmniej 14 dni. Jeśli to konieczne, należy rozważyć opracowanie chirurgiczne rany. Ze względu na antagonistyczne działanie, w miejscu wynaczynienia należy położyć okład z lodu po zastosowaniu dimetylosulfotlenku (zwięźlenie naczyń vs. rozszerzenie naczyń), np. w celu złagodzenia bólu. U pacjentów otrzymujących deksrazoksan w celu leczenia wynaczynienia indukowanego antracyklinami nie wolno stosować dimetylosulfotlenku. W piśmiennictwie inne środki traktowane są kontrowersyjnie i nie mają określonej wartości.</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Opisywano również działania toksyczne indukowane napromienianiem (dotyczące mięśnia sercowego, błon śluzowych, skóry i wątroby). Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów poddanych radioterapii w przeszłości, poddawanych radioterapii obecnie lub u pacjentów, u których planuje się zastosowanie radioterapii. U tych pacjentów istnieje szczególne ryzyko wystąpienia miejscowych reakcji w polu naświetlania (ang. recall phenomenon- "reakcja pamięci promieniowania") podczas stosowania chlorowodoru doksorubicyny. Zgłaszano związane z tym przypadki ciężkiej, czasami kończącej się zgonem hepatotoksyczności (uszkodzenie wątroby). Wcześniejsze napromienianie śródpiersia zwiększa kardiotoxyczność doksorubicyny. Szczególnie w takim przypadku nie wolno przekraczać dawki skumulowanej 400 mg/m².</p> <p><u>Nieplodność</u></p> <p>Doksorubicyna może wykazywać działanie genotoksyczne. Podczas okresu przyjmowania leku, doksorubicyna może powodować bezpłodność. U kobiet doksorubicyna może powodować brak miesiączki. Chociaż owulacja i miesiączka zwykle wracają po zakończeniu leczenia, może dojść do wystąpienia przedwczesnej menopauzy. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Doksorubicyna wykazuje działanie mutagenne i może indukować uszkodzenie chromosomalne w ludzkich plemnikach. Oligospermia lub azospermia mogą być trwałe; jakkolwiek donoszono, że liczba plemników w nasieniu w niektórych przypadkach wraca do prawidłowego poziomu. Może to nastąpić kilka lat po zakończeniu leczenia. Mężczyźni poddawani leczeniu doksorubicyną powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji. Zaleca się, aby mężczyźni leczeni doksorubicyną nie starali się o dziecko podczas trwania leczenia i przez sześć miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni też zasięgnąć porady w sprawie przechowywania nasienia zebranego przed leczeniem, z powodu ryzyka wystąpienia nieplodności po leczeniu doksorubicyną.</p> <p><u>Leczenie przeciwnowotworowe</u></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>Dokсорubicyna może zwiększać toksyczność innego leczenia przeciwnowotworowego. Opisywano zaostrzenie indukowanego cyklofosfamidem krwotocznego zapalenia pęcherza oraz nasilenie hepatotoksyczności 6-merkaptopuryny. Podobnie jak w przypadku innych produktów cytotoksycznych, przypadkowo zgłaszano powikłania w trakcie stosowania dokсорubicyny, takie jak zakrzepowe zapalenie żył i powikłania zakrzepowo-zatorowe, w tym zatorowość płucna (która w niektórych przypadkach prowadziła do zgonu).</p> <p><u>Szczepionki</u></p> <p>Nie jest zazwyczaj zalecane stosowanie tego produktu leczniczego w połączeniu z żywymi, atenuowanymi szczepionkami. Należy unikać kontaktu z osobami niedawno zaszczepionymi przeciw polio (polimielitis). Podanie żywych lub żywych, atenuowanych szczepionek pacjentom z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, w tym dokсорubicyny może spowodować wystąpienie poważnych lub infekcji prowadzących do zgonu. Można zastosować szczepionki żywe lub nieaktywne. Jednak odpowiedź na takie szczepionki może być obniżona.</p> <p><u>Inne</u></p> <p>U otyłych pacjentów (tj. o masie ciała > 130% idealnej masy) dochodzi do zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego dokсорubicyny (patrz punkt 4.2).</p> <p>Zespół rozpadu guza:</p> <p>Dokсорubicyna może wywoływać hiperurykemię w wyniku nasilonego katabolizmu puryn, który towarzyszy szybkiemu rozpadowi komórek nowotworowych po podaniu cytostatyku (zespół lizy guza) (patrz punkt 4.8). Po rozpoczęciu leczenia (chemioterapii), należy ocenić stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi. Nawodnienie, alkalizacja moczu oraz profilaktyka z zastosowaniem allopurinolu w celu zapobiegania hiperurykemii mogą ograniczyć do minimum potencjalne powikłania zespołu lizy guza.</p> <p>Kłucie lub pieczenie w miejscu podania może oznaczać wynaczynienie niewielkiego stopnia. Jeśli podejrzewa się wynaczynienie lub wynaczynienie wystąpi, należy natychmiast przerwać wlew i rozpocząć podawanie do innego naczynia krwionośnego. Chłodzenie okolic miejsca podania przez 24 godziny może zmniejszyć dyskomfort. Pacjenta należy uważnie kontrolować przez kilka tygodni. Konieczne mogą być zabiegi chirurgiczne.</p> <p>Chlorowodorek dokсорubicyny może powodować czerwone zabarwienie moczu. Pacjentów należy poinformować, że nie stanowi to zagrożenia dla zdrowia.</p> <p>Dawek nie należy powtarzać w obecności lub w fazie rozwoju depresji szpiku kostnego albo owrzodzeń okolicy ust. Owrzodzenie okolicy ust może być poprzedzone uczuciem pieczenia w okolicy ust. Nie zaleca się powtarzania dawek w obecności tego objawu.</p>
Winkrystyna, ATC: L01CA02	Siarczan winkrystyny jest przeciwwskazany:	Siarczan winkrystyny powinien być podawany wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu cytostatycznymi produktami leczniczymi.

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
	<ul style="list-style-type: none"> -u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. u pacjentów z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. demielinizacyjną odmianą choroby Charcota, Mariego –i Tootha); u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; u pacjentów z zaparciami lub zagrażającą niedrożnością jelita, szczególnie u dzieci; u pacjentów leczonych radioterapią obejmującą wątrobę. 	<p>Strzykawki zawierające ten produkt leczniczy powinny być opatrzone napisem „WINKRYSTYNA PRZEZNACZONA WYŁĄCZNIE DO PODAWANIA DOŻYLNEGO. PODANIE INNĄ DROGĄ MOŻE PROWADZIĆ DO ZGONU.”</p> <p>W przypadku nieumyślnego dooponowego podania, konieczna jest natychmiastowa interwencja neurochirurgiczna, aby zapobiec postępującemu paraliżowi prowadzącemu do zgonu. U bardzo nielicznej grupy pacjentów udało się zapobiec zagrażającemu życiu paraliżowi i zgonowi następującemu wskutek paraliżu, jednakże wystąpiły wyniszczające następstwa neurologiczne, odwracalne w ograniczonym stopniu.</p> <p>Opierając się na opublikowanych opisach postępowania w przypadkach, w których pacjentom udało się przeżyć, kiedy winkrystyna zostanie nieumyślnie podana drogą dooponową, należy niezwłocznie po wstrzyknięciu, zastosować następujące leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Usunąć w sposób bezpieczny dla pacjenta jak największą możliwą ilość płynu mózgowo-rdzeniowego poprzez dostęp łądźwiowy. 2. Wprowadzić cewnik nadtwardówkowy do przestrzeni podpajęczynówkowej poprzez przestrzeń międzykręgową powyżej początkowego dostępu łądźwiowego i przeprowadzić irygację płynu mózgowo-rdzeniowego mleczanowym roztworem Ringera. Należy postarać się o zamrożone świeże osocze i – jeśli jest dostępne – dodać 25 ml do każdego litra mleczanowego roztworu Ringera. 3. Wprowadzić wewnątrzkomorowy drenaż lub cewnik (zabieg wykonuje neurochirurg) i kontynuować irygację płynu mózgowo-rdzeniowego przy jednoczesnym usuwaniu płynu przez dostęp łądźwiowy podłączony do zamkniętego systemu drenującego. Mleczanowy roztwór Ringera należy podawać we wlewie ciągłym z szybkością 150 ml/godz. lub 75 ml/godz., w przypadku dodawania zamrożonego świeżego osocza, zgodnie ze wskazówkami przedstawionymi powyżej. <p>Szybkość wlewu należy dostosować tak, aby utrzymywać stężenie białek w płynie rdzeniowym na poziomie 150 mg/dl.</p> <p>Dodatkowo, stosowano następujące działania, które nie są jednak konieczne:</p> <p>Pacjentom podawano dożylnie kwas folinowy w formie szybkiego wstrzyknięcia (bolus) w dawce 100 mg, a następnie w postaci wlewu z szybkością 25 mg/godz. przez 24 godziny. Następnie stosowano szybkie wstrzyknięcia w dawce 25 mg co sześć godzin przez okres 1 tygodnia. Ponadto, dożylnie podawano kwas glutaminowy w dawce 10 g przez 24 godziny, a następnie doustnie w dawce 500 mg trzy razy na dobę przez okres jednego miesiąca. Stosowana była także pirydoksyna w dawce 50 mg co 8 godzin w formie wlewu dożylnego trwającego 30 minut. Znaczenie tych substancji w łagodzeniu neurotoksyczności nie zostało wyjaśnione.</p> <p>Należy uważać, aby unikać kontaktu siarczanu winkrystyny z oczami. Kontakt taki może powodować ciężkie podrażnienie lub owrzodzenie rogówki (szczególnie, gdy produkt leczniczy podawany jest pod ciśnieniem). W przypadku, gdy dojdzie do kontaktu z oczami, należy natychmiast przepłukać oczy dużą ilością wody. Jeżeli podrażnienie utrzymuje się, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem ogólnym lub okulistą.</p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>W razie przypadkowego kontaktu ze skórą, należy przepłukać skórę dużą ilością wody, następnie przemyć łagodnym mydłem i dokładnie spłukać wodą.</p> <p>Należy unikać wynaczynienia. W przypadku, gdy dojdzie do wynaczynienia, należy natychmiast wstrzymać wstrzykiwanie produktu leczniczego, a pozostałą dawkę wstrzyknąć do innej żyły. Miejscowe podanie hialuronidazy w dawce 250 j.m./ml (1 ml podskórnie w okolicy zmiany) oraz umiarkowane ogrzewanie miejsca, w którym doszło do wynaczynienia, może pomóc w rozprowadzeniu leku oraz ograniczyć dyskomfort i potencjalne zapalenie tkanki łącznej do minimum. Na oddziale, na którym podawany jest siarczan winkrystyny, powinien być dostępny szpitalny zestaw na wypadek wynaczynienia leków cytostatycznych.</p> <p>Szczególne uwagi należy zwrócić na pacjentów z istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi lub zaburzeniami czynności wątroby. Uważna obserwacja pacjenta jest konieczna w przypadku skojarzonego stosowania winkrystyny i leków o potencjalnie neurotoksycznym działaniu.</p> <p>Zaburzenia czynności wątroby mogą powodować zwiększenie stężenia winkrystyny we krwi oraz jej okresu półtrwania w osoczu, wraz z nasileniem działań niepożądanych.</p> <p>Neurotoksyczne działanie siarczanu winkrystyny może się sumować z działaniem innych środków neurotoksycznych lub ulec nasileniu wskutek napromieniania rdzenia kręgowego lub chorób neurologicznych. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na neurotoksyczne działanie siarczanu winkrystyny.</p> <p>U pacjentów poddanych chemioterapii winkrystyną w skojarzeniu z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi o stwierdzonym działaniu rakotwórczym doszło do powstania wtórnych nowotworów złośliwych. Nie ustalono, jaką rolę w rozwoju tych nowotworów odegrała winkrystyna.</p> <p>Zaleca się stosowanie środków profilaktycznych zapobiegających zaparciom, w tym zmodyfikowanej diety i środków przeczyszczających, a w szczególności laktulozy.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania winkrystyny pacjentom z chorobą niedokrwienną serca.</p> <p>Ponieważ zachodzi możliwość wystąpienia leukopenii, lekarz i pacjent powinni zwrócić uwagę na występowanie zakażenia. W przypadku wystąpienia leukopenii, należy zastosować odpowiednie środki oraz starannie rozważyć termin podania kolejnej dawki siarczanu winkrystyny. Przed podaniem każdej dawki należy wykonać pełne badanie morfologiczne krwi.</p> <p>Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia leukopenii i trombocytopenii, konieczne jest uważniejsze monitorowanie w przypadku pacjentów, u których wcześniejsze leczenie lub sama choroba doprowadziły do zahamowania czynności szpiku kostnego.</p> <p>Ostre podwyższenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi może wystąpić w okresie indukcji remisji ostrej białaczki. W związku z tym, stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi powinno być często oznaczane w ciągu pierwszych 3–4 tygodni leczenia lub też należy podjąć stosowne działania w celu zapobieżenia wystąpieniu neuropatii wywołanej przez kwas moczowy.</p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>Kobiety i mężczyźni wykazujący aktywność seksualną podczas (i do 6 miesięcy po zakończeniu) leczenia powinni stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz również punkt 4.6).</p> <p>Substancje pomocnicze</p> <p>Sód</p> <p>Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) we fiolce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.</p>
<p>Etopozyd, ATC: L01CB01</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</p> <p>U pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne przeciwwskazane jest szczepienie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczepienie innymi żywymi szczepionkami (patrz punkt 4.5).</p> <p>Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).</p>	<p>Podawanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe i monitorowanie tego podawania powinno się odbywać wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. We wszystkich przypadkach, w których rozważa się stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe w ramach chemioterapii, lekarz musi rozważyć potrzebę zastosowania i przydatność leku w porównaniu z ryzykiem wystąpienia niepożądanych reakcji. Te niepożądane reakcje są w większości odwracalne, jeżeli zostaną wcześniej wykryte. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy zmniejszyć dawkę leku lub przerwać stosowanie leku oraz podjąć odpowiednie kroki i działania naprawcze, zgodnie z oceną kliniczną lekarza. Po wznowieniu leczenia za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe należy zachować ostrożność i należy rozważyć potrzebę dalszego stosowania produktu leczniczego oraz bacznie monitorować pacjenta w celu wykrycia potencjalnego nawrotu toksyczności.</p> <p><u>Mielosupresja</u></p> <p>Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią produktem leczniczym Etoposid-Ebewe. Odnotowano śmiertelny przypadek mielosupresji w wyniku podawania etopozydu. Pacjenci leczeni za pomocą produktu leczniczego Etoposid-Ebewe muszą być bacznie i często monitorowani w celu wykrycia mielosupresji zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Należy dokonywać pomiarów następujących parametrów hematologicznych na początku leczenia i przed podaniem każdej kolejnej dawki produktu leczniczego.</p> <p>Etoposid-Ebewe: liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny, liczby krwinek białych z rozmazem. Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia za pomocą etopozydu stosowano radioterapię lub chemioterapię, należy odczekać odpowiednią ilość czasu, aby szpik kostny mógł wrócić do normy. Produktu leczniczego Etoposid-Ebewe nie należy podawać pacjentom, u których liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1500 komórek/mm³ lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 100 000 komórek/mm³, chyba że jest to spowodowane złośliwą chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek podawanych po dawce początkowej należy odpowiednio dostosować w przypadku gdy liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez ponad 5 dni lub równocześnie występuje gorączka lub infekcja, gdy liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000 komórek/mm³, gdy występuje jakkolwiek toksyczność stopnia 3. lub 4. lub gdy klirens nerkowy jest mniejszy niż 50 ml/min.</p> <p>Może wystąpić silna mielosupresja, której następstwem będzie infekcja lub krwotok. Infekcje bakteryjne należy opanować, zanim rozpocznie się leczenie produktem leczniczym Etoposid-Ebewe.</p> <p><u>Wtórna białaczka</u></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>U pacjentów leczonych za pomocą etopozydu w skojarzeniu z chemioterapią odnotowano przypadki wystąpienia ostrej białaczki z zespołem mielodysplastycznym lub bez. Nie jest znane ani skumulowane ryzyko, ani predysponujące czynniki rozwoju wtórnej białaczki. Zasugerowano, że jakąś rolę odgrywają tu oba schematy leczenia oraz skumulowane dawki etopozydu, ale nie zostało to jasno określone.</p> <p>W niektórych przypadkach wtórnej białaczki zaobserwowano anomalie chromosomu 11q23 u pacjentów, którzy przyjmowali epipodofilotoksyny. Tego typu anomalie zaobserwowano u pacjentów, u których rozwijała się wtórna białaczka po leczeniu chemioterapią niezawierającą epipodofilotoksyn, oraz w przypadkach białaczki de novo. Inną cechą wtórnej białaczki u pacjentów przyjmujących epipodofilotoksyny wydaje się być krótki okres utajenia, z przeciętną medianą czasu do rozwoju białaczki wynoszącą około 32 miesięcy.</p> <p><u>Nadwrażliwość</u></p> <p>Lekarze powinni zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznych w okresie przyjmowania produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, których objawami są dreszcze, gorączka, tachykardia, skurcz oskrzeli, duszności i niedociśnienie mogące być przyczyną zgonu. Stosuje się leczenie objawowe. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Etoposid-Ebewe, podając następnie środki podwyższające ciśnienie tętnicze, kortykosteroidy, produkty antyhistaminowe lub płyny zwiększające objętość krwi, w zależności od decyzji lekarza.</p> <p><u>Niedociśnienie</u></p> <p>Etoposid-Ebewe należy podawać wyłącznie w powolnej infuzji (zwykle przez 30 do 60 minut), ponieważ odnotowano przypadki niedociśnienia jako możliwego działania niepożądanego szybkiego wstrzyknięcia dożylnego.</p> <p><u>Reakcja w miejscu wkłucia</u></p> <p>Mogą występować reakcje w miejscu wkłucia podczas podawania produktu leczniczego Etoposid-Ebewe. Ponieważ istnieje możliwość wynaczynienia, zaleca się, aby podczas podawania produktu leczniczego bacznie monitorować miejsce wkłucia pod infuzję w celu wykrycia potencjalnych nacieków.</p> <p><u>Małe stężenie albumin w surowicy krwi</u></p> <p>Małe stężenie albumin w surowicy krwi związane jest ze zwiększoną ekspozycją na etopozyd. Pacjenci z małym stężeniem albumin.</p> <p>Pacjentom z umiarkowanym (klirens kreatyniny = 15 do 50 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny <15 ml/min) zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie, należy podawać etopozyd w zmniejszonych dawkach (patrz punkt 4.2). W przypadku pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek należy mierzyć parametry hematologiczne i rozważać możliwość ewentualnego dostosowania wielkości dawki w kolejnych cyklach w zależności od toksyczności hematologicznej i klinicznych efektów.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy regularnie monitorować czynność wątroby ze względu na ryzyko kumulowania się produktu leczniczego.</p> <p><u>Zespół rozpadu guza</u></p> <p>Odnotowano przypadki wystąpienia zespołu rozpadu guza (niekiedy śmiertelne) w następstwie przyjmowania etopozydu w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi. W celu wczesnego wykrycia zespołu rozpadu guza należy bacznie monitorować pacjentów, a w szczególności pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak występowanie dużych, wrażliwych na leczenie guzów oraz niewydolność nerek. Należy również zachować odpowiednie środki ostrożności w przypadku pacjentów z ryzykiem wystąpienia tego powikłania w wyniku leczenia.</p> <p><u>Działanie mutagenne</u></p> <p>Ze względu na mutagenne działanie etopozydu pacjenci obu płci powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia i przez okres do 6 miesięcy po jego zakończeniu. Jeżeli pacjent chciałby mieć dzieci po zakończeniu leczenia, zalecana jest lekarska konsultacja genetyczna. Ponieważ etopozyd może spowodować obniżenie płodności u mężczyzn, należy rozważyć ewentualność przechowania nasienia w celu wykorzystania go do zapłodnienia w późniejszym czasie (patrz punkt 4.6).</p>
<p>Prednizon, ATC: H02AB07</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Układowe zakażenia grzybicze.</p>	<p>Prednizon jest przeciwwskazany u pacjentów z układowymi zakażeniami grzybiczymi, ze względu na ryzyko nasilenia zakażenia. W zakażeniach grzybiczych leczonych amfoterycyną B może być niekiedy stosowany w celu zmniejszenia jej działań niepożądanych, jednak w tych przypadkach może powodować zastoinową niewydolność krążenia i powiększenie serca oraz ciężką hipokaliemię.</p> <p>U pacjentów leczonych kortykosteroidami, w sytuacji zwiększonego stresu może wystąpić konieczność podania zwiększonej dawki szybko działającego glikokortykosteroidu. Nagłe zaprzestanie leczenia może spowodować wystąpienie niewydolności kory nadnerczy, dlatego należy dawkę prednizonu zmniejszać stopniowo. Schemat zmniejszania dawki zależy od rodzaju choroby, okresu leczenia, wielkości stosowanej dawki i reakcji pacjenta. Prednizon może maskować objawy zakażenia, zmniejszać odporność na zakażenie i zdolność do jego lokalizacji. Osoby leczone kortykosteroidami powinny unikać ekspozycji na ospę wietrzną i odrę, ponieważ w przypadku zakażenia tymi chorobami, ich przebieg jest znacznie cięższy (nawet zakończony zgonem). Prednizon może ujawnić utajoną pełzakowicę. U osób przybyłych z krajów tropikalnych lub pacjentów z biegunką o nieznanym przyczynie, należy wykluczyć zakażenie pełzakiem czerwonej przed leczeniem glikokortykosteroidami.</p> <p>Pacjentów leczonych prednizonem nie należy szczepić żywymi szczepionkami wirusowymi. Podanie inaktywowanej szczepionki wirusowej lub bakteryjnej może nie spowodować oczekiwanego wzrostu przeciwciał, chyba że szczepienie stosuje się u pacjentów otrzymujących glikokortykosteroidy jako leczenie substytucyjne, np. w chorobie Addisona. Podawanie prednizonu pacjentom z czynną gruźlicą powinno być ograniczone do przypadków gruźlicy rozsianej lub o przebiegu piorunującym i tylko przy jednoczesnym leczeniu przeciwegruźliczym. Pacjenci z gruźlicą utajoną lub dodatnią próbą tuberkulinową otrzymujący prednizon powinni</p>

Komparator, kod ATC	Przeciwwskazania	Specjalne środki ostrożności
		<p>być obserwowani celem wykrycia rozwoju gruźlicy. W przypadku długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów powinni otrzymywać profilaktycznie leki przeciwgruźlicze.</p> <p>Przerwanie leczenia po długotrwałym stosowaniu może wywołać objawy zespołu odstawienia glikokortykosteroidów, takie jak: gorączka, bóle mięśni i stawów, złe samopoczucie. Objawy te mogą wystąpić nawet w przypadku, gdy nie stwierdza się niewydolności kory nadnerczy. U pacjentów z niedoczynnością tarczycy lub marskością wątroby prednizon wykazuje silniejsze działanie.</p> <p>W przypadku pólpaśca ocznego stosować ostrożnie ze względu na ryzyko perforacji rogówki. Prednizon należy stosować w najmniejszych skutecznych dawkach. Jeśli możliwe jest zmniejszenie dawki, należy zmniejszać ją stopniowo.</p> <p>Podczas stosowania prednizonu mogą wystąpić zaburzenia psychiczne, takie jak euforia, bezsenność, nagłe zmiany nastroju, zaburzenia osobowości, ciężka depresja, objawy psychozy. Istniejąca wcześniej chwiejność emocjonalna lub skłonności psychotyczne mogą nasilać się podczas leczenia.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas leczenia kwasem acetylosalicylowym razem z prednizonem u pacjentów z hipoprotrombinemią.</p> <p>Należy ostrożnie stosować prednizon w nieswoistym wrzodziejącym zapaleniu okrężnicy jeśli istnieje zagrożenie perforacją, ropniach lub innych ropnych zakażeniach, uchyłkowatości jelit, świeżych zespoleniach jelitowych, czynnym lub utajonym wrzodzie trawiennym, w zapaleniu przetyku, w zapaleniu żołądka, w nadczynności i niedoczynności tarczycy, niewydolności nerek, nadciśnieniu tętniczym, osteoporozie, myasthenia gravis, cukrzycy, upośledzonej czynności wątroby, chorobach serca, zastoinowej niewydolności krążenia, w ostatnio przeżytym zawale serca, jaskrze, zakażeniach grzybiczych lub wirusowych, hiperlipidemii, hypoalbuminemii. Długotrwałe stosowanie prednizonu może powodować zaćmę, jaskrę z możliwością uszkodzenia nerwów wzrokowych, a także zwiększać ryzyko wtórnych zakażeń grzybiczych lub wirusowych. Prednizon podawany w średnich i dużych dawkach może powodować wzrost ciśnienia tętniczego, retencję wody i sodu oraz zwiększone wydalanie potasu. Może być konieczne ograniczenie sodu w diecie oraz suplementacja potasu.</p> <p>Prednizon powoduje także zwiększone wydalanie wapnia.</p> <p>W razie perforacji w obrębie przewodu pokarmowego u pacjentów leczonych dużymi dawkami prednizonu, objawy zapalenia otrzewnej mogą być nieznaczne lub nie wystąpić wcale.</p> <p>Dzieci leczone długotrwałe należy obserwować celem wykrycia wystąpienia zaburzeń wzrostu i rozwoju. U niektórych pacjentów glikokortykosteroidy mogą zwiększać lub zmniejszać ruchliwość i liczbę plemników.</p> <p>U pacjentów leczonych kortykosteroidami należy kontrolować czynność nadnerczy, stężenia elektrolitów, stężenie glukozy we krwi, czas protrombinowy (u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny), wykonywać badania okulistyczne, badać kał na obecność krwi utajonej.</p> <p>Preparat Encorton zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Endoxan*®, *ChPL Doxorubicinum Accord*®, *ChPL Etoposid-Ebewe*®, *ChPL Encorton*®, *ChPL Vincristine Teva*® oraz *Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2021 r.*

*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

6. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla Adcetris® w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- ⊗ przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- ⊗ odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Standardowym punktem końcowym ocenianym w badaniach dotyczących nowotworów jest OS (ang. overall survival – *przeżycie całkowite*), czyli czas do wystąpienia zgonu z dowolnej

przyczyny. Jest to najbardziej klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż zwiększenie przeżywalności chorych jest celem każdej nowej terapii onkologicznej. W zakresie terapii guzów litych nazywany jest złotym standardem skuteczności [Johnson 2015]. Ponadto, zgon (w odniesieniu do OS) jest jednoznacznym punktem końcowym, a jego interpretacja nie jest obciążona błędem [CDiBER 2018].

Głównym ograniczeniem zastosowania OS jako punktu końcowego jest to, że jego ocena może wymagać długotrwałego okresu obserwacji w celu zgromadzenia wystarczającej liczby zdarzeń do sformułowania wniosków dotyczących istotności statystycznej. Dodatkowo długotrwały okres obserwacji w badaniach prowadzonych na dużych próbach wiąże się ze stosowaniem przez chorych kolejnych terapii nowotworowych, które mogą mieć potencjalny wpływ na analizę OS. Wynik OS może więc nie być bezpośrednio związany z zastosowaniem badanej terapii, gdyż chorzy po wystąpieniu progresji choroby mogą stosować różne schematy terapeutyczne, inne niż badana interwencja. Zastosowanie OS wymaga prowadzenia dłuższej obserwacji niż w przypadku innych punktów końcowych [CDiBER 2018].

Kolejnym, powszechnie stosowanym, punktem końcowym w badaniach dla wielu nowych leków stosowanych w różnych typach nowotworów jest PFS (ang. *progression free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby). PFS definiowany jako czas od randomizacji do progresji nowotworu lub zgonu bezpośrednio odzwierciedla wzrost guza oraz może być oceniony przed określeniem korzyści w odniesieniu do OS. Ponadto ze względu na fakt, że PFS obejmuje zgony z jakiegokolwiek przyczyny może być skorelowany z OS. Dodatkową zaletą PFS jest brak zakłócenia jego oceny przez późniejsze leczenie [Horwitz 2019].

Punktem końcowym ocenianym w niniejszej analizie jest także odpowiedź na leczenie, w tym częstość występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR). Ocena odpowiedzi na leczenie jest parametrem akceptowalnym przez onkologów podczas terapii przeciwnowotworowej. Zaletą obiektywnej odpowiedzi (ORR) jest fakt, że może być oceniana wcześniej oraz na mniejszej liczbie chorych w przeciwieństwie do OS. Ponadto ORR wskazuje wpływ na wielkość guza, który można przypisać leczeniu, a nie naturalnemu przebiegowi choroby. Ogólnie opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. Wśród wad tego parametru FDA wskazało: różne definicje w badaniach klinicznych oraz fakt, że nie zawsze koreluje z OS [FDA 2018].

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniami AOTMiT ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale również oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6 [Higgins 2019].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

8. Kierunki analiz

8.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatorów. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa brentuksymabu vedotin oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS określonym w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja ¹³	Wcześniej nieleczeni dorośli chorzy z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL – ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i>). Komentarz 1: do analizy włączano badania, w których chorzy ze zdiagnozowanym sALCL stanowili co najmniej 75% (±5%) wszystkich chorych włączonych do badania.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej leczeni.
Interwencja	Brentuksymab vedotin stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) ADCETRIS®</i> , tj. w leczeniu skojarzonym z chemioterapią (cyklofosfamid [C], doksorubicyna [H] i prednizon [P], [CHP]) w dawce 1,8 mg/kg podawanej we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli.	Inna niż wymieniona, np. BV stosowany w innych dawkach/schematach terapeutycznych.
Komparatory ¹⁴	Schemat CHOP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. Schemat CHOEP: <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid: 750 mg/m² IV w 1. dniu; • doksorubicyna: 50 mg/m² IV w 1. dniu; • winkrystyna: 1,4 mg/m² IV w 1. dniu; • etopozyd; 100 mg/m² w 1.-3. dniu; • prednizon: 100 mg/dzień w 1.-5. dniu. 	Niezgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>); • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • odpowiedź na leczenie; • jakość życia związana ze zdrowiem; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi, np. dotyczące farmakokinetyki.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	

¹³ Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w proponowanym Programie Lekowym.

¹⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁵).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Do analizy włączano również materiały konferencyjne, w przypadku, gdy zawierały dodatkowe dane względem publikacji pełnotekstowej.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Komentarz: Do analizy włączane będą publikacje lub abstrakty konferencyjne o <u>najdłuższym okresie obserwacji</u> dostępnym dla danego badania.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

¹⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹⁶ (ADRReports), FDA (Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla Adcetris® stosowanego w rozpatrywanej populacji docelowej dostępne jest badania *ECHELON-2* (publikacja *Horwitz 2019*). Wymienione badania najprawdopodobniej będą mogły stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Adcetris® w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych z układowym chłoniakiem

¹⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

anaplastycznym z dużych komórek, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach proponowanego Programu Lekowego.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Adcetris® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [Ustawa 2011]* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 [Rozporządzenie MZ 2021]*.

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Wnioskodawcę. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris® w leczeniu dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek wcześniej nieleczonych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach proponowanego Programu

Lekowego. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Adcetris® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych opcji terapeutycznych zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Adcetris® w przedstawionym wskazaniu.

9. Załączniki

9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Tabela 10.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 1
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5

10. Spis tabel

Tabela 1. Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych (<i>Lugano 2014</i>) – zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor	16
Tabela 2. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) dla agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina.....	17
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chłoniaków z obwodowych komórek T oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce	25
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Adcetris®	35
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	39
Tabela 6. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT.....	44
Tabela 7. Charakterystyka komparatorów – część I.....	49
Tabela 8. Charakterystyka komparatorów – część II.....	53
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	74
Tabela 10. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	79

11. Spis rysunków

	
	32

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Aggarwal 2018	Aggarwal S., Kumar S., Topaloglu O. <i>Trends in Hospitalization Length of Stay and Costs in Patients with Peripheral T-Cell Lymphoma (PTCL): Analysis of US National In-Patient Data for 2015</i> . Value Health 21, S34 (2018).
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Ashaye 2019	Ashaye A. O., Abogunrin S., Panchmatia H., i in., <i>PCN319 CONTEMPORARY EVIDENCE ON GLOBAL ECONOMIC BURDEN OF FRONTLINE CARE FOR PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA</i> , Value Health 2019, (22): S498
BIA Adcetris®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Burudpakdee 2016	Burudpakdee C. i in., <i>Clinical and economic burden of peripheral T-cell lymphoma in commercially insured patients in the United States: findings using real-world claims data.</i> , J. Med. Econ. 2016, (19): 965–972
CDiBER 2018	Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , <i>Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , Food and Drug Administration 2018
Cheson 2014	Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i in., <i>Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification</i> . J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68
ChPL Adcetris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.03.2021 r.)
ChPL Doxorubicinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicinum Accord®, http://chpl.com.pl/data_files/2013-08-26_doxorubicinum_spc_final.pdf (data dostępu: 22.03.2021 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu: 18.11.2021 r.)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=2215-c (data dostępu: 18.11.2021 r.)
ChPL Etoposid-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=24786-c (data dostępu: 18.11.2021 r.)
ChPL Vincristine Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20096-c (data dostępu: 18.11.2021 r.)
d'Amore 2015	d'Amore F., Gaulard P., Trümper L. i in., <i>ESMO Guidelines Committee. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v108-15
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 1-19, 2018
Ferreri 2013	Ferreri A.J., Govi S., Pileri S.A. i in., <i>Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative</i> . Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Feb;85(2):206-15
Hapgood 2015	Hapgood G., Savage K.J. <i>The biology of systemic anaplastic large cell lymphoma</i> . Blood 2015 ; 126(1) :17-25
Hapgood 2019	Hapgood G., Ben-Neriah S., Mottok A. i in. <i>Identification of high-risk DUSP22-rearranged ALK-negative anaplastic large cell lymphoma</i> . British Journal of Haematology 2019 ; 186 : e1-e64

Referencja	Opis bibliograficzny
Higgins 2019	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0</i> (updated July 2019). Cochrane, 2019. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 23.03.2021 r.)
Hildyard 2017	Hildyard C., Shiekh S., Browning J. i in., <i>Toward a Biology-Driven Treatment Strategy for Peripheral T-cell Lymphoma</i> . Clin Med Insights Blood Disord. 2017 Apr 24;10:1179545X17705863
Horwitz 2019	Horwitz S., O'Connor O., Pro B. i in. <i>Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial</i> . Lancet 2019; 393(10168):229-240
Johnson 2015	Johnson P., Greiner W., Al-Dakkak I., Wagner S., <i>Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies?</i> , Biomed Res Int. 2015; 2015:865101.
Kao 2021	Kao E. Y., Mukkamalla S. K. R., Lynch D. T., <i>Negative Anaplastic Large Cell Lymphoma</i> . [Internet], 2021 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519019/ (data dostępu : 22.03.2021 r.)
Kieszkowska-Grudny 2013	Kieszkowska-Grudny A., <i>Zaburzenia psychiczne u chorych na nowotwory – podejście kliniczne</i> , OncoReview 2013, 3(2): 119-128
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 23.03.2021 r.)
Lobello 2020	Lobello C., Tichy B., Bystry V. i in. <i>STAT3 and TP53 mutations associate with poor prognosis in anaplastic large cell lymphoma</i> . Leukemia 2020
Long 2020	Long J., Rajabi-Estarabadi A., Williams N. i in. <i>Recurrent systemic anaplastic large cell lymphoma : rapid onset and resolution of cutaneous metastases</i> . JAAD Case Reports 2020 ; 6 :124-7
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2021 r.
Orphanet 2014	Orphanet, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=98841 (data dostępu : 23.03.2021 r.)
Pfreundschuh 2004	Pfreundschuh M., Trümper L., Kloess M. i in., <i>Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL</i> . Blood. 2004 Aug 1;104(3):626-33
Piris 2020	Piris M. <i>Peripheral T-cell lymphoma diagnosis : building a molecular tool</i> . Haematologica 2020 ; 105(6) : 1472-74
Potashman 2013	Potashman M. H., Burudpakdee C., Wang W. i in., <i>Clinical and Economic Burden Of Peripheral T-Cell Lymphoma In The United States</i> . Blood 2013, 2963–2963
Pro 2017	Pro B., Advani R., Brice P. i in., <i>Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma</i> . Blood. 2017 Dec 21;130(25):2709-2717
Raport Cognosco	Raport z badania jakościowego przygotowany dla firmy Takeda Czerwiec 2020, Analiza obszaru terapeutycznego układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (sALCL systemic anaplastic large cell lymphoma)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Savage 2008	Savage K.J., Harris N.L., Vose J.M. i in., <i>International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from</i>

Referencja	Opis bibliograficzny
	<i>both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.</i> Blood. 2008 Jun 15;111(12):5496-504
Schmitz 2010	Schmitz N., Trümper L., Ziepert M. i in., <i>Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group.</i> Blood. 2010 Nov 4;116(18):3418-25
Szczeklik 2020	Szczeklik A., <i>Interna Szczeklika</i> , Medycyna Praktyczna, Kraków 2020
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., <i>Rozpoznawanie i leczenie chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK</i> , Hematologia 2017, 8(3), 177–196
Warzocha 2020	Warzocha K., <i>Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze)</i> , 2020 https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13 . (data dostępu: 23.03.2021 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
BCSH 2011	Dearden C., Johnson R., Pettengell R. i in. <i>Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma).</i> British Journal of haematology 2011, 153:451-485
CADTH 2020	pCORD/CADTH, <i>pCORD Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation – Brentuximab Vedotin (Adcetris) dor the treatment of previously untreated adult patients with systemic anaplastic large-cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified or angioimmunoblastic T-cell lymphoma, whose tumours express CD30 plus cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone.</i> https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-adcetris-salcl-fn-rec.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
EMSO 2015	d'Amore F., Gaulard P., Trümper L. i in. <i>Peripheral T-cell lymphomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</i> Annals of Oncology 2015; (supplement 5):v108-v115
HAS 2020	HAS, <i>Transparency Committee Summary 2020, brentuximabe vedotin (Adcetris®) 50 mg powder for concentrate for solution for infusion.</i> https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/adcetris_09092020_summary_ct18721.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
NCCN 2020	<i>NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – T-cell lymphomas, version 1.2021</i>
NICE 2020	NICE, <i>Brentuximab vedotin in combination for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma, Technology appraisal guidance.</i> https://www.nice.org.uk/guidance/ta641/resources/brentuximab-vedotin-in-combination-for-untreated-systemic-anaplastic-large-cell-lymphoma-pdf-82609133150149 (data dostępu: 30.03.2021 r.)
PTOK 2020	Warzocha K. <i>Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (w Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory).</i> Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej 2020
RP Adcetris® 2019	Opinia nr 38/2019 z dnia 24 maja 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
RP Adcetris® 2020	Opinia nr 81/2020 z dnia 10 lipca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
RP Xalkori®2018	Opinia nr 4/2018 z dnia 8 lutego 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xalkori

Referencja	Opis bibliograficzny
	(kryzotynib) we wskazaniu: chłoniak anaplastyczny z dużych komórek ALK-dodatni (ICD-10: C84) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
SMC 2020	SMC, <i>Bretuximab vedotin 50 mg powder for concentrate for solution for infusion (Adcetris®)</i> , https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5705/bretuximab-vedotin-adcetris-final-december-2020docx-for-website.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)