



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w
leczeniu chłoniaków nieziarniczych**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-23/2011

Warszawa, wrzesień 2012

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli:

- pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED]
- pracownik Działu Metodologii, Informacji Naukowej i Szkoleń Wydziału Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej – [REDACTED] w zakresie strategii wyszukiwania dowodów naukowym w bazach medycznych oraz uzyskiwania pełnych tekstów publikacji.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymało opinie od ekspertów, których dane są pogrubione. [REDACTED] brał natomiast udział w opracowywaniu analiz HTA dotyczących przedmiotowej technologii medycznej na zlecenie przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Dodatkowo zwrócono się o zajęcie stanowiska do [REDACTED]. Stanowisko to otrzymano, jednak tylko pocztą elektroniczną i bez deklaracji konfliktu interesów ani oświadczenia o braku konfliktu interesów.

Decyzją Dyrektora OT opinia wszystkich ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia.

Zastosowane skróty:

AE	ang. adverse events – działania niepożądane
AF	ang. atrial fibrillation – migotanie przedsionków
ALCL	ang. anaplastic large cell lymphoma – anaplastyczny chłoniak z dużych komórek
ASCT	ang. autologous stem cell transplantation - przeszczep komórek krwiotwórczych
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
AUC	ang. area under the curve – pole pod krzywą stężeń
b/d	brak danych
BNP	ang. brain natriuretic peptyd – mózgowy peptyd natriuretyczny
CD	ang. cluster of differentiation - receptory CD limfocytów
CDCC	ang. complement-dependent cellular cytotoxicity - cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza
CDSR	ang. Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	ang. The Cochrane Central Register of Controlled Trials
ch n m.s.	choroba niedokrwienna mięśnia sercowego
CHOP	Schemat chemioterapii: cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
CI	ang. confidence interval - przedział ufności
CLL	ang. chronic lymphocytic leukemia – przewlekła białaczka limfocytarna
CR	ang. complete response/remission – całkowita odpowiedź na leczenie/całkowita remisja
CRu	ang. complete response unconfirmed - całkowita odpowiedź niepotwierdzona
CUN	Centralny układ nerwowy
d1	dzień pierwszy
DFS	ang. disease free survival – czas wolny od choroby
DLBCL	ang. diffuse large B-cell lymphoma - chłoniak rozlany z dużych komórek B
ECHO	echokardiografia
FFS	ang. failure free survival – czas wolny od niepowodzenia leczenia
FL	ang. Follicular Lymphoma - chłoniak grudkowy
G-CSF	ang. granulocyte colony stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
HAART	ang. highly active antiretroviral therapy – wysokoaktywna terapia antyretrowirusowa
HHV-8	ang. Human Herpesvirus 8; ludzki wirus opryszczki typu 8

HIV	ang. Human Immunodeficiency Virus - ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. Hazard Ratio; iloraz hazardów; hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka, ryzyko zdrowotne
HTA	ang. Health Technology Assessment - Ocena Technologii Medycznych
i.v.	ang. Intravenously - dożylnie
IPI	ang. International Prognostic Index - Międzynarodowy Wskaźnik Prognostyczny
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LVEF	ang. left ventricular ejection fraction – frakcja wyrzutowa lewej komory
MCL	ang. mantle cell lymphoma - chłoniak z komórek płaszczka
mCR	ang. molecular Complete Response - molekularna odpowiedź całkowita
MD	ang. mean difference - średnia różnic
MM	ang. multiple myeloma – szpiczak mnogi
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mRR	ang. molecular Remission Rate - odsetek remisji molekularnych
MUGA	ang. multiple gated acquisition scan – angiokardiografia radioizotopowa metodą bramkową
n/d	nie dotyczy
NHL	ang. Non-Hodgkin's Lymphoma - chłoniak nieziarniczy
NPDL	ang. nonpegylated liposomal doxorubicin - niepegylowana doksorubicyna liposomalna
OR	ang. Odds Ratio - iloraz szansy wystąpienia określonego stanu klinicznego w grupie eksponowanej na dany czynnik lub interwencję i szansy wystąpienia tego stanu w grupie nieeksponowanej (kontrolnej)
OR	ang. Overall Response - ogólna odpowiedź na leczenie
OS	ang. Overall Survival - całkowity czas przeżycia
p	Wartość p/współczynnik istotności statystycznej - prawdopodobieństwo, z jakim zaobserwowana lub większa różnica pomiędzy badanymi grupami może być dziełem przypadku, przy założeniu, że w rzeczywistości różnica ta nie istnieje
PBL	Przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniak plazmablastyczny (ang. plasmablastic lymphoma)
PD	ang. progressive disease – choroba postępująca
PET	pozytronowa tomografia emisyjna
PFS	ang. Progression Free Survival - czas przeżycia wolny od progresji choroby
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
PNS	przewlekła niewydolność serca
PR	ang. Partial Response/ Remission - częściowa odpowiedź/ remisja

PRES	ang. Posteriori Reversible Encephalopathy Syndrome - zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
PTCL	ang. peripheral T-cell lymphoma – obwodowy chłoniak z komórek T
R-CHOP	Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią CHOP
RCT	ang. Randomized Clinical Trial - randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. Response Duration - czas trwania odpowiedzi na leczenie
REAL	ang. Revised European-American Lymphoma - klasyfikacja chorób rozrostowych układu chłonnego
RR	ang. Response Rate - odsetek odpowiedzi na leczenie
RR	ang. Remission Rate - odsetek remisji
SD	ang. Stable Disease – choroba stabilna
TK	tomografia komputerowa
TTF	ang. time to treatment failure – czas do niepowodzenia leczenia

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	15
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	15
2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej.....	15
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych.....	16
2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej	16
2.3. Interwencja oceniana i komparatory	17
2.3.1. Interwencja oceniana	17
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	18
2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena.....	18
2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	18
2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	19
2.3.2. Komparatory	19
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych	20
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych	21
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	21
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych	21
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych.....	21
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	23
3. Opinie ekspertów	25
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	28
4.1. Rekomendacje kliniczne	28
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	28
5. Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	29
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	31
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	32
6.1. Analiza kliniczna	32
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	32
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi AOTM34	34
6.1.3. Analiza kliniczna – charakterystyka badań pierwotnych.....	34
6.1.4. Wyniki analizy klinicznej	42
6.1.4.1. Skuteczność kliniczna.....	42

6.1.4.2. Bezpieczeństwo	48
6.1.4.2.1. Inne odnalezione informacje.....	55
6.2. Analiza ekonomiczna.....	55
6.2.1. Informacje z dostarczonego raportu.....	55
6.2.1.1. Metodologia oceny	56
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	59
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	60
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	61
6.3.1. Informacje z dostarczonego raportu.....	62
6.3.1.1. Metodologia oceny	62
6.3.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	62
6.3.1.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – szacowania populacji	62
7. Podsumowanie.....	64
7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	64
7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	65
8. Piśmiennictwo	69
9. Załączniki	71
10. Aneks.....	73

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 2011-12-07, MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 2012-10-31

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Z pisma zlecającego: „podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”

Typ zlecenia:

na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2 ustawy):

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ
- leków

Uwaga analityka: w związku z wejściem w życie z dniem 01.01.2012 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn.zm.), powyższy formularz jest nieaktualny. Jednakże w chwili tworzenia niniejszego raportu stosowna procedura była w fazie dostosowania.

Zauważyć przy tym należy, że zgodnie ze wspomnianą ustawą świadczenia chemioterapii niestandardowej, których dotyczy rozpatrywane zlecenie MZ, mają być realizowane na dotychczasowych zasadach, zatem w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” do końca 2013 roku.

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy):

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia, ul. Grójecka 186, Warszawa

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia:

Priorytet zdrowotny – choroby nowotworowe

Data sporządzenia wniosku:

b/d

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku:

b/d

Oceniana technologia medyczna:

Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegyłowana)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny):

Chłoniaki nieziarnicze

Wnioskodawca (pierwotny):

Narodowy Fundusz Zdrowia (zlecenie z urzędu – Minister Zdrowia)

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Cephalon Europe
5, rue Charles Martigny
FR-94700 Maisons-Alfort Cedex
Francja

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu jego finansowania w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego **podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych** otrzymano pismem dnia 07.12.2011 r., znak: MZ-PL-460-12509-64/GB/11. Ostateczny termin wydania rekomendacji Minister Zdrowia wyznaczył pismem z dnia 11.09.2012 r., znak: MZ-PLA-460-13943-12/MM/12, na koniec października 2012 r.

Dnia 05.03.2012 r. Agencja zwróciła się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego dla produktu leczniczego **Myocet** – firmy Cephalon Sp. z o.o. – z prośbą o przekazanie analiz HTA dotyczących ocenianego świadczenia. Wobec braku odpowiedzi, pismem z dnia 30.03.2012 r., znak: AOTM-OT-431-19(19)/[REDACTED]/2011, zwrócono się do Ministra Zdrowia z prośbą o zgodę na opracowanie przez AOTM raportu skróconego, a zatem wykonanie analizy efektywności klinicznej na podstawie przeglądu systematycznego medycznych baz danych, przedstawienia wyników wyszukanych analiz ekonomicznych, rekomendacji klinicznych i finansowych, stanowisk ekspertów oraz danych NFZ. Akceptację takiego sposobu postępowania uzyskano pismem otrzymanym dnia 19.04.2012 r., znak: MZ-PL-460-144443/GB/12.

Po przystąpieniu do opracowywania raportu skróconego, dnia 02.05.2012 r. otrzymano deklarację firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., która przejęła firmę Cephalon Sp. z o.o., iż skrócona wersja analiz HTA dla przedmiotowej substancji czynnej zostanie przekazana do AOTM do dnia 22.06.2012 r. Ostatecznie skrócone analizy HTA przekazano do Agencji w dniu 03.07.2012 r. Niniejszy raport oparto więc częściowo na materiałach przesłanych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

[REDACTED] Analiza efektywności klinicznej liposomalnej doksorubicyny (Myocet®) stosowanej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL). [REDACTED]

2. [REDACTED] Doksorubicyna liposomalna niepegylowana w leczeniu chłoniaków nieziarniczych – analiza ekonomiczna oraz oszacowanie populacji pacjentów z NHL. [REDACTED]

Obecnie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy **Myocet** w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami. W leczeniu **chłoniaków nieziarniczych** finansowanie może odbywać się w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego/ Programu Lekowego od 01.07.2012 r. „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zastosowanie *off-label*).

2.1. Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny lub bardzo agresywny. Chorych na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego według WHO (wersja z 2008 r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu – pochodzące z komórek prekursorowych (limfoblastów), które dojrzewają w pierwotnych narządach chłonnych (szpik, grasica) i z komórek bardziej zróżnicowanych (limfocytów) wywodzących się z obwodowych narządów chłonnych (węzły chłonne, kępki Peyera, śledziona, MALT). W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

I-2. Nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym chłoniak grudkowy i chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B

II. nowotwory z komórek linii T i NK

Do określenia stopnia zaawansowania chłoniaków nieziarniczych powszechnie używa się klasyfikacji Ann Arbor, która przypisuje chłoniakowi stopień I-IV i typ A lub B (tab. 1. poniżej).

Tab. 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków nieziarniczych wg skali Ann Arbor

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I) lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie narządów pozalimfatycznych, z lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych
Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tj. gorączki (>38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub potów nocnych i/lub chudnięcia, tj. utraty co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy oznacza się odpowiednio literą A lub B	

Na decyzje terapeutyczne wpływ ma również stwierdzenie występowania czynników rokowniczych przed rozpoczęciem leczenia (tab. 2.).

Tab. 2. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI, *international prognostic index*) w chłoniakach

Grupa chorych	0 punktów	1 punkt
Wszyscy chorzy		
Wiek	<60 lat	>60 lat
Okres kliniczny według skali Ann Arbor	1 lub 2	3 lub 4
Liczba miejsc pozawęzłowych	<1	>2
Stan ogólny chorego według skali ECOG	0 lub 1	>2
Stężenie LDH w surowicy	Norma	Powyżej normy
Chorzy powyżej 60 roku życia		
Liczba miejsc	<1	>2

pozawęzłowych		
Okres kliniczny według skali Ann Arbor	1 lub 2	3 lub 4
Stężenie LDH w surowicy	Norma	Powyżej normy

Chłoniaki nieziarnicze stanowią 4-5% nowotworów złośliwych w Polsce. Rzeczywista zapadalność w naszym kraju jest najprawdopodobniej większa, co wynika ze znacznego niedorejestrowania tych chorób. Na świecie częstość występowania chłoniaków rośnie o ok. 5% rocznie i jest to jeden z najwyższych wskaźników spośród wszystkich rodzajów nowotworów. Tendencja ta może wiązać się z udoskonaleniem technik diagnostycznych i większą wykrywalnością chłoniaków, głównie jednak wpływa na nią wysoka zachorowalność na chłoniaki u młodych mężczyzn z zakażeniem HIV. Nie bez znaczenia jest także fakt, że chłoniaki mogą rozwijać się u innych osób z zaburzoną odpornością, szczególnie u pacjentów poddawanych długotrwałej immunosupresji, np. po przebytej transplantacji czy leczonych z powodu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Ryzyko zachorowań rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt w VI i VII dekadzie życia. Wyjątkiem są chłoniaki limfoblastyczne, które są najczęstszym typem u dzieci i młodych dorosłych.

Etiopatogeneza

Etiologia chłoniaków nie jest poznana, wśród domniemanych czynników sprzyjających powstawaniu nowotworów układu chłonnego wymienia się:

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

W patogenezie istotną rolę odgrywiają zaburzenia genetyczne. Najczęstsze nieprawidłowości w materiale genetycznym dotyczą translokacji, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacji i delecji genów supresorowych, co w konsekwencji prowadzi do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek.

Rozpoznanie

Ostateczne rozpoznanie ustala się wyłącznie na podstawie badania histopatologicznego (pobiera się cały węzeł lub fragment zajętego narządu). Ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badanie immunofenotypowe, które różnicuje chłoniaki. Zastosowanie swoistych przeciwciał monoklonalnych pozwala na ocenę przynależności liniowej danego klonu chłoniakowego:

- B-komórkowego – markery pan-B: CD19, CD20, CD22, CD79a
- T-komórkowego: markery pan-T: CD2, CD3, CD7
- komórek NK – CD16, CD56.

W celu wyboru optymalnej metody leczenia oraz umożliwienia oceny jego skuteczności rozpoznanie histopatologiczne uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby (wg klasyfikacji z Ann Arbor) oraz określenie czynników rokowniczych wchodzących w zakres międzynarodowego wskaźnika rokowniczego IPI dla chłoniaków nieziarniczych.

Leczenie

NHL powolne – do tej grupy zalicza się: większość chłoniaków B-komórkowych [w tym chłoniaka grudkowego (FL), chłoniaka z małych limfocytów, białaczkę prolimfocytową B-komórkową, chłoniaka limfoplazmocytozowego (makroglobulinemię Waldenströma), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej, śledzionowego chłoniaka B-komórkowego, pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej układu MALT,

węzłowego chłoniaka strefy brzeżnej oraz pierwotnego skórno-łuszczykowego chłoniaka ośrodków rozmnażania] i niektóre chłoniaki linii T (ziarniniaka grzybiastego, białaczkę prolimfocytową T-komórkową, białaczkę z dużych ziarnistych limfocytów T, przewlekłe choroby limfoproliferacyjne z komórek NK). Większość chłoniaków powolnych może ulec histologicznej transformacji w chłoniaki o dużym stopniu złośliwości, wymagające leczenia jak postaci agresywne.

W 85% przypadków chłoniaków powolnych choroba jest od początku zaawansowana (III-IV wg klasyfikacji z Ann Arbor). W przypadkach, które nie wymagają natychmiastowego rozpoczęcia leczenia, należy wstrzymać się z jego rozpoczęciem do czasu progresji choroby. Wskazaniem do rozpoczęcia terapii może być pojawienie się objawów ogólnych choroby, znaczne powiększenie węzłów chłonnych lub narządów wewnętrznych (wątroby lub śledziona), istotne nacieczenie szpiku oraz klinicznie „złośliwa” lokalizacja chłoniaka (np. w obrębie OUN, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego).

Lekami pierwszego rzutu są leki alkilujące (chlorambucyl, cyklofosfamid) lub analogi puryn (fludarabina, kladrybina) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. Leczenie składa się z 6-8 cykli, podawanych w odstępach 3 tygodni. Schematów złożonych z analogów puryn należy unikać w terapii pierwszego rzutu w przypadku planowanej kolekcji komórek macierzystych do autologicznego przeszczepienia. W takich przypadkach oraz po stwierdzeniu oporności na wcześniejsze leczenie zaleca się chemioterapię wielolekową wg schematu CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, **doksorubicyna**, winkrystyna, prednizon) lub połączenie analogów puryn z cyklofosfamidem i mitoksantronem.¹ Chociaż remisje chłoniaków nieziarniczych powolnych są częste (>50%), to trwają one krótko – od kilku do kilkunastu miesięcy. W celu zwiększenia odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia remisji lub stabilizacji choroby stosuje się różne formy immunoterapii. W chłoniakach B-komórkowych najczęściej stosowany jest rytuksymab – przeciwciało monoklonalne, podawane w połączeniu z terapią pierwszego rzutu, a następnie w monoterapii jako leczenie podtrzymujące remisję choroby.

NHL agresywne – do tej grupy zalicza się chłoniaki B-komórkowe: chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz jego liczne warianty morfologiczne i kliniczne (patrz tab. 3 poniżej).

Tab. 3. Klasyfikacja chłoniaków nieziarniczych rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008).

Klasyfikacja chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (WHO 2008)		
Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B bliżej nieokreślony (DLBCL NOS – <i>diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified</i>)	Powszechne warianty morfologiczne	Centroblastyczny
		Immunoblastyczny
		Anaplastyczny
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy molekularne	Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>)
		Z aktywowanych komórek B (ABC, <i>activated B-cell-like</i>)
	Rzadsze warianty morfologiczne - podgrupy immunohistochemiczne	DLBCL z ekspresją CD5 (<i>CD5-positive DLBCL</i>)
		Z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, <i>germinal center B-cell-like</i>)
		Z komórek nie pochodzących z ośrodków

¹ Wytyczne kliniczne oraz inna literatura wskazują na możliwość zastosowania wielu różnych schematów chemioterapii w pierwszej linii leczenia chłoniaków nieziarniczych - poza najpopularniejszymi CVP i CHOP, stosowane są również: - schemat CHVP-IFN α : cyklofosfamid, **doksorubicyna**, etopozyd, prednizon + interferon α ; schemat MCP: mitoksantron, chlorambucyl, prednizon; schemat CHOP-Bleo: cyklofosfamid, **doksorubicyna**, winkrystyna, prednizon + bleomycyna; schemat CHOP-Bleo-IFN α : cyklofosfamid, **doksorubicyna**, winkrystyna, prednizon + bleomycyna + interferon α ; schemat CNOP: cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon; schemat FCM: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron; schemat FND: fludarabina, mitoksantron, deksametazon; schemat FC: fludarabina, cyklofosfamid.

		rozmnażania (<i>non-GCB, germinal center B-cell-like</i>)
Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B, podtypy (<i>diffuse large B-cell lymphoma, subtypes</i>)	Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami	
	Pierwotny DLBCL mózgu	
	Pierwotny skórny DLBCL kończyn dolnych	
	EBV-dodatni DLBCL wieku podeszłego	
	Pierwotny chłoniak z dużych komórek B śródpiersia	
	Wewnątrznaczyniowy chłoniak z dużych komórek B	
	DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem	
	<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	
	Chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek B-ALK-dodatni	
	Chłoniak plazmablastyczny	
	Chłoniak z dużych komórek B rozwijający się w wieloogniskowej chorobie Castlemana z towarzyszącym zakażeniem HHV-8	
Pierwotny chłoniak wysiękowy		

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

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

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

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

przeprowadzić intensywnej chemioterapii ze względu na wiek, stan ogólny lub choroby towarzyszące, powinni być poddani chemioterapii alternatywnej.

NHL bardzo agresywne – do tej grupy zalicza się białaczkę B-limfoblastyczną, białaczkę limfoblastyczną T-komórkową oraz chłoniaka Burkitta. Ze względu na znaczną dynamikę procesu nowotworowego należy jak najszybciej rozpocząć chemioterapię i profilaktykę zmian w OUN. Przed rozpoczęciem właściwego leczenia przeciwnowotworowego należy chorego odpowiednio nawodnić (diureza dobową >2,5l) i podać allopurynol 600-800 mg/d doustnie w celu zapobieżenia zespołowi rozpadu nowotworu. Aby uniknąć wystąpienia tego zespołu wskazana jest także wstępna (kilkudniowa) chemioterapia cytoredukcyjna oparta na kortykoterapii (w przypadku białaczek) lub schemacie CVP/CHOP (chłoniak Burkitta).

We wszystkich podtypach białaczek stosuje się podobną chemioterapię indukującą i konsolidującą. Duża masa guza (>7-10 cm) wymaga ponadto uzupełniającej radioterapii. Dalsze leczenie, w tym auto-HCT, zależy od występowania czynników ryzyka na początku choroby. Leczeniem z wyboru u chorych o złym rokowaniu, po ukończeniu leczenia indukcyjnego i konsolidacji, jest zastosowanie chemioterapii wysokodawkowanej i allo-HCT.

W przypadku chłoniaka Burkitta po nawodnieniu i wstępnej chemioterapii cytoredukcyjnej, u chorych obciążonych małym ryzykiem zaleca się podanie 3 cykli CODOX-M, w odstępach 3 tygodni, zawierających metotreksat w dużej dawce, cyklofosfamid, winkrystynę i **doksorubicynę**. Chorzy obciążeni dużym ryzykiem powinni otrzymać 2 cykle CODOX-M (cykl 1 i 3), naprzemiennie z 2 cyklami IVAC zawierającymi ifosfamid, etopozyd, cytarabinę (cykl 2 i 4). W każdym przypadku obowiązuje profilaktyka zmian w OUN poprzez dokanałowe podanie metotreksatu (Krzakowski 2009, Szczeklik 2010, KRN)

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela poniżej przedstawia skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

Tab. 4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych

	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Niezdolność do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
██████████	X	X	X	X	X
██████████	X		X	X	X
██████████	X				

^ uzasadnienie: „Wszystkie wymienione następstwa choroby występują w przypadku jej niewyleczenia.”

^^ uzasadnienie: „Chemioterapia chłoniaków złośliwych stanowi zasadniczą i integralną część terapii, która może być uzupełniana radioterapią i/lub transplantacją komórek krwiotwórczych, niepodjęcie leczenia lub jego ograniczenie w każdym przypadku prowadzi do niepowodzenia.”

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Produkt leczniczy Myocet w leczeniu chłoniaków nieziarniczych jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Podstawowe informacje na temat substancji leczniczej oraz zagadnienia rejestracyjne dotyczące Myocetu przedstawione są w pkt 2.3.1.

2.2.1. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Tabela poniżej przedstawia istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

Tab. 5. Istotność wnioskowanej technologii wg ekspertów klinicznych

	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
██████████	X	X	X	X
██████████	X	X		
██████████	X			

^ uzasadnienie: „Odpowiednio” (jak w tab. 4. powyżej)

^^ uzasadnienie: W Polsce problem kardiotoxyczności jest szczególnie widoczny ze względu na kondycję zdrowotną społeczeństwa – w populacji ogólnej zgony „sercowe” stanowią 54% w porównaniu z średnio 38% w Europie Zachodniej (dane GUS i WHO). Poprawa rokowania chłoniaków związana m.in. z wprowadzeniem przeciwciał monoklonalnych (rituximab) uwydatniła rolę późnych powikłań związanych ze stosowanym leczeniem, takich jak kardiotoxyczność antracyklin. We wspomnianej analizie na materiale polskim (wieloośrodkowa obserwacja prowadzona przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków) zgony kardiologiczne stanowią już 30% ze wszystkich, w średnio 3 lata po zakończeniu leczenia. W późniejszym okresie (5-10 lat od zakończenia chemioterapii) należy się spodziewać ich dalszego wzrostu, ponieważ stopień uszkodzenia serca po antracyklinach wzrasta z upływem czasu od zakończenia leczenia. Doxorubicyna liposomalna jest zarejestrowana i refinansowana przez NFZ w leczeniu chorych na raka sutka. Pacjentki z tym nowotworem leczą się również chemioterapią z zastosowaniem antracyklin +/- radioterapia śródpiersia. Przyczyny uszkodzenia serca są w obu przypadkach takie same. Stąd trudno zrozumieć dotychczasowe regulacje, które stawiają jedną grupę pacjentów w bardziej uprzywilejowanej sytuacji.

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Leczenie chłoniaków nieziarniczych zostało opisane w pkt. 2.1. W rozpatrywanym wskazaniu klinicznym świadczeniem alternatywnym powinna być klasyczna doksorubicyna/doksorubicyna konwencjonalna. Technologia ta została opisana w punkcie 2.3.2. poniżej.

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Częstość występowania NHL jest zmienna zależnie od stref geograficznych i wynosi odpowiednio 2-18 przypadków na 100 000 mężczyzn i 1-11 przypadków na 100 000 kobiet. W Polsce odsetek nowych zachorowań szacuje się na kilkanaście nowych przypadków na 100 000 mieszkańców rocznie. Dane epidemiologiczne na temat chłoniaków złośliwych nie są w Polsce pełne z powodu znacznego niedorejestrowania przypadków. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla chłoniaków złośliwych w Polsce szacunkowo wynosi 18/100 000, co w przeliczeniu na całą populację daje liczbę około 6 000 (5 500 – 7 500) nowych zachorowań rocznie (Szczeklik 2010, Warzocha 2011, Szczygieł 2004).

Według danych dostarczonych przez producenta leku i przywołanych w dostarczonych analizach, pacjentów leczonych schematem R-CHOP w 2011 r. było 1730, z tego pacjentów z DLBCL 1248. Informacja ta jest mniej więcej zbieżna z danymi uzyskanymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) (pismo z dnia 25.10.2011 r. nr NFZ/CF/DGL/2011/073/0284/W/26479/DDK), zgodnie z którymi rocznie w ramach TPZ/PL „Leczenie chłoniaków złośliwych” dotyczącego leczenia chłoniaków nieziarniczych grudkowych i rozlanych: ICD-10 C82 i C83, leczonych jest ok. 1800 pacjentów. Natomiast zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 27.06.2012 r. nr NFZ/CF/DGL/2012/073/0229/W/14984/ALA, w latach 2009-2011 w ramach programu chemioterapii niestandardowej, podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) w chłoniakach nieziarniczych sfinansowano dla odpowiednio 19 osób na 31 wnioskujących w roku 2010 oraz dla 14 osób na 14 wnioskujących w roku 2011 (szczegółowe dane przedstawiono w pkt 5.1. poniżej, w roku 2009 brak było wniosków o sfinansowanie leczenia w rozważanym wskazaniu).

Według ekspertów klinicznych:

Zgodnie z informacjami uzyskanymi od ██████████ ok. połowa pacjentów, w których leczeniu mają zastosowanie programy chemioterapii zawierające doksorubicynę, jest w wieku >60 l., w którym prawdopodobieństwo występowania czynników ryzyka kardiotoxyczności jest duże (>50%). Czynniki

ryzyka wzrastają też ze względu na wcześniej przebyte choroby oraz zastosowane leczenie. W takiej grupie chorych stosowanie doksorubicyny konwencjonalnej może być przeciwwskazane.

Zdaniem [REDAKTOWANE] niepegylowana doksorubicyna liposomalna powinna być wskazana w chłoniakach z dużych rozlanych komórek typu B (DLBCL), które stanowią około 33% wszystkich chłoniaków złośliwych, nieziarniczych (NHL). Szacowany odsetek pacjentów, którzy pierwotnie nie kwalifikują się do podania antracyklin z powodów kardiologicznych wynosi średnio 5% z całej populacji kwalifikujących się do terapii schematami CHOP-like. W ramach Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków, przeprowadzono wielośrodkową retrospektywną ocenę kardiotoxyczności antracyklin na podstawie 648 chorych z chłoniakami, leczonych wg schematu R-CHOP lub podobnych. Antracykliny już w czasie chemioterapii wywoływały istotny statystycznie spadek frakcji wyrzutowej. Przy średniej obserwacji wynoszącej 3 lata, klinicznie istotną niewydolność krążenia obserwowano po leczeniu ponad 11% chorych. Zgony związane z chorobami układu krążenia stanowiły drugą co do częstości przyczynę śmierci, po związanych z niepowodzeniem leczenia procesu podstawowego (odpowiednio 30 i 43%). Ekspert uczestniczył w wdrożeniu w Klinice Hematologii [REDAKTOWANE] schematu postępowania, w którym u obciążonych kardiologicznie pacjentów doksorubicynę zastępowano jej liposomalną postacią. Do takiego postępowania zakwalifikowano 17 z 155 leczonych w tym czasie chorych (10,9%). Według eksperta, należy oszacować, że antracykliny liposomalne należałoby rozważyć u ok. 175 osób rocznie.

2.3. Interwencja oceniana i komparatory

2.3.1. Interwencja oceniana

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

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

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

Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę *in vitro*. U zwierząt doksorubicyna w liposomach wykazywała zmniejszenie dystrybucji do serca, błony śluzowej żołądka i jeli w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną, jednocześnie utrzymując skuteczność przeciwnowotworową w doświadczalnych guzach.

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

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

Dawkowanie i długość trwania terapii w chłoniakach nieziarniczych: Jako że stosowanie doksorubicyny liposomalnej w chłoniakach nieziarniczych jest zastosowaniem poza wskazaniami rejestracyjnymi, dawkowanie leku w tym wskazaniu nie jest określone Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Myocet jest dostępny w zestawie 3 fiolek: Myocet chlorowodorek doksorubicyny, Myocet liposomy i Myocet bufor. Rekonstrukcja chlorowodoru doksorubicyny odbywa się poprzez jego rozpuszczenie w 20 ml 0.9% NaCl do wstrzykiwań, a następnie podgrzewanie w łaźni wodnej lub na suchym bloku grzejnym przed dodaniem liposomów oraz buforu. Odtworzona postać produktu Myocet zawiera 50 mg chlorowodoru doksorubicyny/25 ml koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji (2 mg/ml).

W leczeniu raka piersi zalecana dawka początkowa wynosi 60-75 mg/m² co 3 tygodnie w skojarzeniu z cyklofosfamidem (600 mg/m²). Lek – po rekonstrukcji i rozcieńczeniu – jest podawany w infuzji dożylniej przez 1 godzinę.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, dyspersję liposomów, rozpuszczalnik lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (*ChPL Myocet, Potemski 1999, Brunton 2007*).

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

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

Na terenie UE zarejestrowany jest także produkt leczniczy Caelyx, który zawiera doksorubicynę liposomalną pegyłowaną. Produkt ten można stosować:

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


2.3.1.2. Wskazania, których dotyczy ocena

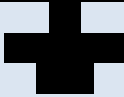
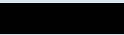
Chłoniaki nieziarnicze

2.3.1.3. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela poniżej przedstawia wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

Tab. 6. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie
	<ul style="list-style-type: none"> - Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) NOS - Lymphomatoid granulomatosis - Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBL) - Śródnaczyniowy chłoniak z dużych komórek B - Chłoniak z dużych komórek B ALK dodatni - Chłoniak plazmablastyczny

	<ul style="list-style-type: none"> - Chłoniak z dużych komórek B na tle wieloogniskowej choroby Castlemana związanej z HHV8 - Pierwotny chłoniak wysiękowy - Chłoniak Burkitta - Chłoniak nieklasyfikowany o cechach pośrednich między DLBCL a chłoniakiem Burkitta - Chłoniak nieklasyfikowany o cechach pośrednich między DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina - Chłoniak z komórek płaszczu (MCL) - Chłoniak grudkowy (FL) - Chłoniak Hodgkina (5 podtypów) - Szpiczak plazmocytowy (MM) – część chorych w nawrocie może być leczonych z zastosowaniem doksorubicyny i bortezomibu - Chłoniaki z obwodowych komórek T <p>W 2009 r. zarejestrowano w Krajowym Rejestrze Nowotworów ponad 4400 nowych zachorowań na ww. rodzaje chłoniaków, w których leczeniu mają zastosowanie programy chemioterapii zawierające doksorubicynę. Struktura zachorowań obejmowała: DLBCL – 32%, MM – 25%, HL – 17%, MCL – 10%, FL – 7%, PTCL – 4%. Ok. połowa chorych jest w wieku >60 l., w którym prawdopodobieństwo występowania czynników ryzyka kardiotoxyczności jest duże (>50%). Ponadto, u ok. połowy tych chorych dojdzie do nawrotu po leczeniu pierwszej linii, z reguły zawierającym doksorubicynę, a więc ponowne jej zastosowanie będzie przeciwwskazane. [Oszacowanie własne na podstawie http://epid.coi.waw.pl/krm; dostęp 20.12.2011].</p>
	Chłoniaki złośliwe nieziarnicze stanowią ok. 3-5% wszystkich nowotworów złośliwych, zapadalność wynosi średni ok. 10/100 tysięcy mieszkańców na rok.
	Niepegylowana doksorubicyna liposomalna powinna być wskazana w chłoniakach z dużych rozlanych komórek typu B (DLBCL), które stanowią około 33% wszystkich chłoniaków złośliwych, nieziarniczych (NHL). Współczynnik zachorowalności dla chłoniaków złośliwych w Polsce wynosi 18/100000, co w przeliczeniu na całą populację daje liczbę około 6000(5500-7500) nowych zachorowań rocznie. Leczenie standardowe chorych z DLBCL opiera się na antracyklinach, gdzie głównym czynnikiem ograniczającym ich stosowanie jest kardiotoxyczność. Czynniki ryzyka związane z tym powikłaniem wzrastają wraz z wiekiem oraz wcześniejszymi przebytymi chorobami oraz zastosowanym leczeniem. Szacowany odsetek pacjentów, którzy pierwotnie nie kwalifikują się do podania antracyklin z powodów kardiologicznych wynosi średnio 5% z całej populacji kwalifikujących się do terapii schematami CHOP- like.

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W omawianym wskazaniu Myocet nie był wcześniej oceniany przez AOTM.

2.3.2. Komparatory

Z wyszukanej literatury wynika, iż komparatorem dla ocenianej technologii medycznej, tj. niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej, jest doksorubicyna konwencjonalna.

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

Zastąpienie doksorubicyny konwencjonalnej jej postacią liposomalną ma na celu głównie zmniejszenie ryzyka wystąpienia kardiotoxyczności typowej dla antracyklin. Analiza kardiotoxyczności podczas badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi (wskazanie zarejestrowane dla ocenianej technologii) wykazała statystycznie znamienne zmniejszenie liczby zdarzeń kardiologicznych u pacjentek leczonych produktem Myocet w porównaniu z liczbą, jaka wystąpiła u pacjentów leczonych konwencjonalną doksorubicyną w takiej samej dawce w mg. Metaanaliza wykazała istotną statystycznie mniejszą częstość występowania zarówno klinicznie objawowej niewydolności serca (RR = 0,20, p=0,02) jak i łącznie klinicznie objawowej i bezobjawowej niewydolności serca (RR = 0,38, p<0,0001) u pacjentek leczonych produktem Myocet, niż u pacjentek leczonych konwencjonalną doksorubicyną. W retrospektywnej analizie również wykazano zmniejszone ryzyko kardiotoxyczności u pacjentek otrzymujących wcześniej wspomagająco doksorubicynę (test log-rank P=0,001, współczynnik ryzyka = 5,42).

W badaniu III fazy leczenia skojarzonego z cyklofosfamidem (CPA), w którym porównywano leczenie produktem Myocet (60 mg/m² pc.) w skojarzeniu z CPA (600 mg/m² pc.) z leczeniem doksorubicyną (60 mg/m² pc.) w skojarzeniu z CPA (600 mg/m² pc.), znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) wystąpiło odpowiednio u 6% pacjentek w pierwszej grupie i u 21% pacjentek w drugiej grupie. W badaniu III fazy porównującym monoterapię produktem Myocet (75 mg/m² pc.) z monoterapią doksorubicyną (75 mg/m² pc.), znaczące obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wystąpiło odpowiednio u 12% pacjentek oraz u 27% pacjentek. Odpowiednie liczby odnoszące się do zastoinowej niewydolności serca (ang. congestive heart failure - CHF), która została mniej dokładnie oceniona, wynosiły 0% w przypadku stosowania produktu Myocet w skojarzeniu z CPA w porównaniu do 3% w przypadku stosowania doksorubicyny w skojarzeniu z CPA oraz 2% w przypadku stosowania produktu Myocet w monoterapii i 8% w przypadku stosowania doksorubicyny w monoterapii. Średnia, otrzymana w ciągu życia skumulowana dawka produktu Myocet w leczeniu skojarzonym z CPA dla zaburzeń czynności serca wynosiła > 1260 mg/m² pc. w porównaniu do 480 mg/m² pc. dla doksorubicyny w leczeniu skojarzonym z CPA.

Ponadto, u pacjentek z rakiem piersi udowodniono, iż stosowanie produktu leczniczego Myocet wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zapalenia śluzówek, brakiem zespołu dłoniowo-podeszwowego, w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną, przy utrzymaniu skuteczności przeciwnowotworowej. Korzystny profil toksyczności doksorubicyny liposomalnej przemawia za jej stosowaniem u osłabionych pacjentów (ze względu na wiek, wcześniejsze leczenie, współistniejące choroby) (*ChPL Myocet*).

Istnieje również możliwość zastąpienia innych antracyklin doksorubicyną liposomalną niepegylowaną, lub nawet zastąpienie nią innych chemioterapeutyków o podobnym do doksorubicyny mechanizmie działania. Jednak, jak wynika z literatury oraz wypowiedzi ekspertów, takie sytuacje są dość rzadkie.

Opinie ekspertów klinicznych w odniesieniu do różnych interwencji stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiają punkty 2.3.2.1. – 2.3.2.5. poniżej.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Tab. 7. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> - R-CHOP (chłoniaki z komórek B) - Program GMALL B-ALL/NHL lub HyperCVAD (chłoniak Burkitta, pierwotny śródpiersia) - CHOP (chłoniaki z komórek T) - ABVD lub BEACOPP (chłoniak Hodgkina) - Pad (bortezomib, doksorubicyna, deksametazon) (szpiczak nawrotowy)
[REDACTED]	<p>Schematy chemioterapii wielolekowej najczęściej stosowane w zależności od postaci chłoniaka, stopnia zaawansowania oraz planowanego dalszego postępowania: CHOP (cyklofosfamid, antracyklina, vincrystyna, dexamethason), R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, antracyklina, vincrystyna, dexamethason), CHOP+ Bleomycyna, CHOP+ etopozyd, DHAP (cisplatyna, arabinozyd cytozyny, dexamethason), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny). U chorych z całkowitą remisją możliwe jest skierowanie do transplantacji komórek macierzystych.</p>
[REDACTED]	<p>W leczeniu chłoniaków przede wszystkim stosuje się chemioterapię, w nielicznych przypadkach znajduje zastosowanie leczenie operacyjne lub radioterapia. Chemioterapia chłoniaków złośliwych z komórek B wymaga leczenia systemowego, najczęściej opartego na schemacie CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, vinkrystyna, prednison) w połączeniu z przeciwciałem monoklonalnym anty CD20, rytuksymabem</p>

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych

Tab. 8. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić ocenianą interwencję wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	- NPDL (niepegylowana doksorubicyna liposomowa) może zastąpić pochodne antracyklinowe i antracenedionowe w programach chemioterapii wielolekowej
[REDAKTOWANE]	W zależności od postaci chłoniaka możliwe jest zastosowanie schematów niezawierających antracykliny, należy jednak ten schemat leczenia traktować jako podstawowy, najczęściej stosowany i dający najczęściej dobrych odpowiedzi na leczenie.
[REDAKTOWANE]	Wnioskowana technologia ma być opcją terapeutyczną, która umożliwi zaplanowane, najbardziej efektywne leczenie z zastosowaniem schematu R-CHOP przy jednoczesnym przeciwwskazaniu do stosowania doksorubicyny konwencjonalnej

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Tab. 9. Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	CHOP
[REDAKTOWANE]	Schemat terapii CHOP zawierający nieliposomalną doksorubicynę
[REDAKTOWANE]	W przypadku wskazań do podania postaci liposomalnej doksorubicyny w schemacie R-CHOP niepegylowana liposomalna doksorubicyna (Myocet) jest najtańszą dostępną taką formą na rynku

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Tab. 10. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	Programy leczenia systemowego wymienione w p. 4 (tab. 7 powyżej) – wg standardów postępowania dla odpowiednich jednostek chorobowych
[REDAKTOWANE]	Terapia z zastosowaniem przeciwciała monoklonalnego – Rituximab w połączeniu ze schematem CHOP oraz leczenie podtrzymujące rituximabem po uzyskaniu remisji
[REDAKTOWANE]	Odpowiedź na to pytanie jest ujęta w tab. 7 i 8

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Tab. 11. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Ekspert	Opinia
[REDAKTOWANE]	Jak w tab.10

[REDACTED]	Terapia według schematu R-CHOP Zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów
[REDACTED]	W ramach obecnie przyjętych standardów terapeutycznych dla chłoniaków złośliwych z komórek B najbardziej optymalnym leczeniem z punktu widzenia efektywności terapeutycznej są schematy oparte na antracyclinie, CHOP w połączeniu z przeciwciałem anty CD20. Wnioskowana „technologia” umożliwia wypełnienie przyjętych terapeutycznych wytycznych obowiązujących w Polsce i na świecie przy jednoczesnym przeciwwskazaniu do podania doksorubicyny konwencjonalnej z racji zagrożenia życia z powodu możliwych powikłań kardiologicznych, jakim jest lewokomorowa niewydolność serca. Powikłanie to w materiale własnym (retrospektywna analiza ponad 600 przypadków) stanowiło drugą przyczynę zgonu (pierwsza to progresja lub oporność na leczenie) pacjentów leczonych schematami CHOP-like z rozpoznaniem agresywnego chłoniaka z komórek B (dane przedstawione na konferencjach ASH, ASCO i w Lugano, pełno tekstowa praca wysłana do akceptacji w Hematologica).

2.3.2.6. *Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną*

Tabela poniżej przedstawia zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do terapii chłoniaków nieziarniczych.

Tab. 12. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do terapii chłoniaków nieziarniczych.

Nr Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacji Prezesa	Data	Świadczenie	Wskazanie	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 9/2012</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 7/2012</p>	27.02.2012	MabThera (rytuksymab)	Chłoniaki nieziarnicze	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. <p>Rada uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (MabThera®)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią. • Leczenie podtrzymujące po co najmniej II linii terapii indukcyjnej u dorosłych chorych na chłoniaki grudkowe. • Leczenie chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 przy zastosowaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP. 	<p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)” w monoterapii u chorych w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, realizowanego w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, ani zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej „Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab)”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią; • jako terapii podtrzymującej po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych; • u chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP realizowanych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie chłoniaków złośliwych”.

Stanowisko RK nr 40/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 30/2011	23.05.2011	Zevalin (ibrytumomab tiuksetan)	Chłoniaki grudkowe	Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej) leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) z wykazu świadczeń gwarantowanych.	Prezes AOTM rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie konsolidacyjne, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan)” rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej
Stanowisko RK nr 29/2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 21/2011	11.04.2011	Levact (bendamustyna)	Indolentny chłoniak nieziarniczy	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy wykorzystaniu produktu leczniczego Levact (bendamustyna)” poprzez umieszczenie go w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)” rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.
Stanowisko RK nr 21/10/26/2009 Rekomendacja Prezesa AOTM Nr 18/2009	14.12.2009	TPZ: Leczenie Chłoniaków złośliwych	Chłoniaki złośliwe	Do wymienionych programów zdrowotnych odnosi się stanowisko Rady nr 54/16/2009 z dnia 6 sierpnia 2009 r. w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych.	Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie chłoniaków złośliwych” w zakresie programu zdrowotnego, zgodnie z propozycją Ministra Zdrowia, zawartą w zleceniu z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).
Stanowisko RK nr 54/16/2009	06.08.2009	w sprawie wykazów świadczeń opieki zdrowotnej gwarantowanych do finansowania ze środków publicznych		Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych świadczeń zawartych w wykazach świadczeń załączonych do projektów rozporządzeń w poszczególnych zakresach wymienionych w art. 15 ust. 2 pkt 1-13, pod warunkiem, że obejmują one wszystkie świadczenia obecnie finansowane w ochronie zdrowia ze środków publicznych. Świadczenia te należy uznać za gwarantowane.	nd

3. Opinie ekspertów

Stanowiska własne w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii:

[REDAKTOWANE]

- Dostępność NPDL dla chłoniaki o podwyższonym ryzyku kardiotoxyczności jest zdecydowanie pożądana, ponieważ zamiana doksorubicyny na NPDL umożliwia podanie tym chorym optymalnego leczenia bez narażania ich na nadmierną toksyczność.

- Jednocześnie nie ma alternatywnego, równie skutecznego rozwiązania tego problemu; spośród czynników kardioprotekcyjnych, jedne – jak dekstrazoksan okazały się niewłaściwe, inne – jak blokery receptora II angiotensyny, wymagają jeszcze dalszych badań.

[REDAKTOWANE]

Stosowanie antracyklin w leczeniu chłoniaków złośliwych w schematach zawierających antracykliny III generacji (liposomalne) powinno być finansowane ze środków publicznych szczególnie u chorych z obciążeniami ze strony układu krążenia, u których ryzyko powikłań kardiotoxycznych jest większe a jednocześnie leczenie ma na celu uzyskanie remisji choroby oraz u osób młodych, u których stosowanie pełnej zalecanej dawki stanowi warunek uzyskania remisji.

Natomiast zastosowanie doksorubicyny w postaci liposomalnej w **terapii paliatywnej**, nie powinno być rekomendowane ze względu na znacznie większe koszty.

[REDAKTOWANE]

Uważam, że niepegylowana doksorubicyna liposomalna powinna być dostępna dla pacjentów w ramach środków refundowanych przeznaczonych do chemioterapii, czyli w ramach wykazu substancji czynnych refundowanych w chemioterapii

3.1. Stanowiska zrzeczeń pacjentów/towarzystw naukowych

W trakcie oceny zwrócono się o zajęcie stanowiska do [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych na temat zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Odnaleziona została jedynie rekomendacja Towarzystwa Onkologii Geriatrycznej (*Aapro 2011*) wskazująca, że dostępne badania bez grupy kontrolnej² sugerują, że u chorych z chłoniakami nieziarniczymi antracykliny w postaci liposomalnej (dla których maksymalna dawka skumulowana nie jest określona) dają szansę na utrzymanie skuteczności terapii przy obniżonej kardiotoxyczności. Dlatego ich stosowanie jest wskazane u pacjentów, u których konwencjonalna doksorubicyna może być źle tolerowana.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych wydanych przez organizacje HTA różnych krajów. Dane na temat refundacji produktu leczniczego Myocet w leczeniu chłoniaków nieziarniczych w innych krajach zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego znajdują się w pkt. 5.2. poniżej.

² Badania dotyczyły małych grup pacjentów – jedno z nich obejmowało 21 pacjentów ze schorzeniami sercowymi i/lub historią wcześniejszego leczenia antracyklinami, drugie – badanie pilotowe – 20 pacjentów osłabionych i starszych (średnia wieku wynosiła 73 lata).

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Stosowanie określonych substancji leczniczych w ramach Terapeutycznych Programów Zdrowotnych/ Programów Lekowych stanowi świadczenie gwarantowane na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm.).

Jak wspomniano we wstępie, w leczeniu chłoniaków nieziarniczych finansowanie stosowania produktu leczniczego Myocet odbywa się w ramach TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, którego treść określa Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne (z późniejszymi zmianami, m.in. wprowadzonymi Zarządzeniem Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne).

Zgodnie z pismem DGL NFZ z dnia 27.06.2012 r., znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0229/W/14984/ALA, o sfinansowanie leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ramach programu chemioterapii niestandardowej wnioskowało w 2010 r. 31 osób (44 wnioski), a zgody otrzymało 19 osób (27 zgód). Wartość całkowita wydanych zgód wyniosła 1 085 757,74 PLN. W roku 2011, liczba wnioskujących wynosiła 14 osób (21 wniosków) i tyle też wynosiła liczba zgód (14 osób, 21 zgód). Wartość całkowita wydanych zgód wyniosła 1 418 584,80 PLN (patrz tabela poniżej, 2009 r. brak było wniosków o sfinansowanie ze środków publicznych leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem rozważanej substancji czynnej).

Tab. 13. Koszty refundacji Myocet w latach 2009-2011 w ramach TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” – według danych DGL NFZ

Lata/Rozpoznanie wg ICD-10	Liczba osób wnioskujących	Liczba wniosków	Liczba osób, które otrzymały zgody	Liczba wydanych zgód	Wartość całkowita wydanych zgód
2009	0	0	0	0	0
2010					
C82.0 Chłoniak nieziarniczy guzkowaty/grudkowy (z małych komórek uwypuklonych)	1	2	1	2	91 876,50
C82.7 Chłoniak nieziarniczy guzkowaty/grudkowy (inne postacie)	3	3	2	2	61 324,43
C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	2	2	2	2	154 877,83
C83.8 Chłoniak niźniarniczy rozlany (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych)	18	26	12	17	575 121,97
C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)	3	6	2	3	97 383,76
C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	5	5	1	1	105 173,25
Łącznie w roku 2010	31	44	19	27	1 085 757,74
2011					
C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowaty/grudkowy (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)	2	4	2	4	255 541,06
C83 Chłoniaki nieziarnicze rozlane	4	6	4	6	789 713,24
C83.6 Chłoniak nieziarniczy rozlany (niezróżnicowany (rozlany))	1	1	1	1	39 276,90
C83.8 Chłoniak niźniarniczy rozlany (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych)	2	3	2	3	111 715,11
C83.9 Chłoniak nieziarniczy rozlany (rozlany chłoniak nieziarniczy, nieokreślony)	1	1	1	1	3 774,96
C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	4	6	4	6	218 563,53
Łącznie w roku 2011	14	21	14	21	1 418 584,80

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat refundacji produktu leczniczego Myocet w leczeniu chłoniaków nieziarniczych w innych krajach zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Tab. 14. Refundacja produktu leczniczego Myocet we wskazaniu leczenie chłoniaków nieziarniczych (chłoniaki grudkowe, rozlane i inne nieziarnicze) w innych krajach zgodnie z informacjami otrzymanymi od przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego

Kraj	Poziom refundacji (w % lub kwotowo)	Warunki refundacji	Ograniczenia refundacji (np. refundacja tylko w przypadku wybranych wskazań)	Instrumenty dotyczące podziału ryzyka
Austria	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Wielka Brytania	912,26 GBP	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi na podstawie indywidualnych zgód wydawanych przez National Health Service na wniosek lekarza	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Węgry	381766 HUF	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi na podstawie indywidualnych zgód	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Włochy	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi	Refundacja w szpitalu (tzw. klasa H)	Nie występują
Holandia	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Portugalia	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi na podstawie decyzji lekarza	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Rumunia	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi na podstawie recepty lekarza	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Hiszpania	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi na podstawie recepty lekarza	Refundacja w szpitalu	Nie występują
Szwecja	100%	Możliwa refundacja poza wskazaniami rejestracyjnymi, refundacja ogólna zgodnie z Dental and Pharmaceutical Benefits Agency	Refundacja w szpitalu	Nie występują

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (bez daty początkowej do 29.03.2012 r.) w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (NPDL) u chorych na chłoniaki nieziarnicze. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne I/II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w niniejszym raporcie:

- 2 badania I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u **nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych chorych z agresywnym NHL** (różne histologicznie) (*Tulpule 2006, Gimeno 2011*)

- 2 badania I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u **nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych chorych z DLBCL** (*Luminari 2009, Corazzelli 2011*)

- 1 badanie I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako **leczenie I lub kolejnej linii u chorych z DLBCL lub MCL** (*Rigacci 2007*)

- 1 badanie I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako **leczenie I lub kolejnej linii u chorych z DLBCL lub FL** (*Visani 2008*)

- 1 badanie I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako **leczenie kolejnej linii u chorych z nawrotowym lub opornym MCL** (*Orciuolo 2009*)

- 1 badanie I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u **nowozdiagnozowanych, wcześniej nieleczonych chorych z agresywnym NHL nosicieli wirusa HIV** (*Levine 2004*)

Do analizy włączono także 1 badanie I/II fazy, jednoramienne oceniające terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych z DLBCL, jednakże w dostępnym analitykom abstrakcie oraz dokumentach złożonych przez firmę nie odnaleziono informacji, w ramach której linii zastosowano leczenie (*Dell'Olio 2011*).

Dodatkowo znaleziono jedno retrospektywne badania obserwacyjne oceniające terapię skojarzoną doksorubicyną liposomalną niepegylowaną jako leczenie linii I lub kolejnej linii u chorych z różnymi zespołami limfoproliferacyjnymi (*Heintel 2009*)

W odniesieniu do badań *Gimeno 2011* oraz *Dell'Olio 2011*, analitykom AOTM dostępne były tylko abstrakty, na czas zakończenia prac nad raportem nie uzyskano pełnych tekstów publikacji. W związku z faktem włączenia tych badań przez autorów dostarczonej analizy klinicznej, analitycy AOTM korzystali z danych na ich temat w przedstawionej analizie.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych na temat zastosowania niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Zidentyfikowano natomiast publikację *Smith 2010*, w której przedstawiono informacje na temat kardiotoksyczności antracyklin stosowanych w terapii nowotworów – głównie piersi, jajnika, chłoniaków, szpiczaków i mięsaków – na podstawie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy randomizowanych badań klinicznych. Nie są to dane odnoszące się wprost do ocenianej technologii medycznej, tzn. dotyczą innych wskazań klinicznych niż oceniane w niniejszym raporcie, ponadto, z publikacji można wywnioskować, że łączy wyniki badań nad doksorubicyną liposomalną niepegylowaną i pegylowaną. Jednak ze względu na fakt, że efekty uboczne danej terapii niekoniecznie zależą od wskazania, w jakim jest stosowana, a także ze względu na możliwość wykazywania wspólnych efektów kardioprotekcyjnych w przypadku zarówno doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej i pegylowanej oraz brak innych opracowań wtórnych oceniających kardiotoksyczność doksorubicyny liposomalnej, zdecydowano o włączeniu do analizy wyżej wspomnianej publikacji.

Selekcję publikacji na podstawie tytułów i abstraktów, jak i publikacji pełnotekstowych wykonywało dwóch analityków (AZa i JL). W razie niezgodności, decyzje o włączeniu do analizy danego dowodu podejmowano drogą dyskusji do czasu osiągnięcia konsensusu. Strategię wyszukiwania dowodów naukowych przedstawia załącznik 1, a listę wykluczonych publikacji na podstawie weryfikacji pełnotekstowej – załącznik 2.

Tabela poniżej przedstawia metodykę analizy efektywności klinicznej.

Tab. 15. Zestawienie metodyki analizy efektywności klinicznej AOTM

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone badania kliniczne
Ocena efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana), stosowanego w leczeniu chłoniaków nieziarniczych	Do 29.03.2012r	<p>Populacja: chorzy na chłoniaki nieziarnicze</p> <p>Interwencja: Doksorubicyna liposomalna niepegylowana</p> <p>Komparatory: wszystkie terapie alternatywne dla technologii ocenianej</p> <p>Punkty końcowe: dotyczące skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa</p>	<p>Badania odnalezione przez analityków AOTM:</p> <p>- kliniczne: <i>Tulpule 2006, Gimeno 2011, Luminari 2009, Corazzelli 2011, Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009, Levine 2004, Dell'Olio 2011</i></p> <p>- obserwacyjne retrospektywne: <i>Heintel 2009</i></p> <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - badania odnoszące się do innych wskazań dla zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej, - opisów przypadków oraz serii przypadków, - badań biochemicznych/ immunologicznych, - publikacji poglądowych

W dostarczonej do AOTM analizie klinicznej, z datą odcięcia 16.05.2012 r. wyszukano łącznie 9 badań spośród wyżej wymienionych, autorzy dokumentu nie zidentyfikowali badania *Orciuolo 2009*.

W celu aktualizacji wyszukiwania, analitycy AOTM powtórzyli strategię zastosowaną w dniu 29.03.2012 w bazach Pubmed, Embase oraz The Cochrane Library (data odcięcia – 17.09.2012). Zidentyfikowali jeden opis badania w postaci abstraktu: Tailored Therapy in an Unselected Population of 91 Elderly Patients with DLBCL Prospectively Evaluated Using a Simplified CGA (Oncologist. 2012; 17(5):663-72. Epub 2012 Apr 24.). W badaniu tym analizowano 91 starszych chorych na DLBCL, których rozdzielono na 3 grupy: 1 – grupa sprawnych pacjentów, 2 – grupa pacjentów z chorobami towarzyszącymi, 3 – grupa pacjentów ‘słabych’, które dostawały odpowiednio schemat R-CHOP, R-CHOP z doksorubicyną liposomalną oraz R-CHOP o zredukowanym dawkowaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można stwierdzić, czy doksorubicyna liposomalna wskazana w abstrakcie była doksorubicyną pegylowaną czy niepegylowaną, na uwagę zwraca również fakt niewielkiej liczebności pacjentów otrzymujących schemat zawierający doksorubicynę liposomalną (22 osoby) i to, iż poszczególne schematy stosowano u pacjentów o różnych charakterystykach wejściowych. Brak było również informacji o zaślepieniu. Na czas zakończenia prac nad raportem analitykom AOTM nie był dostępny pełen tekst publikacji, (brak właściwych roczników w bazach danych) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22531362>).

Dodatkowo analitycy AOTM, w wyniku przeszukiwania baz danych zawierających rejestry badań klinicznych Stanów Zjednoczonych oraz Unii Europejskiej (<http://clinicaltrials.gov/> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) odnaleźli informacje o trwającym obecnie badaniu klinicznym III fazy nad zastosowaniem NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych: Multicentre Study to Determine the Cardiotoxicity of R-CHOP Compared to R-COMP in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NHL-14) – wielośrodkowe badanie zaprojektowane w celu oceny kardiotoksyczności doksorubicyny konwencjonalnej w schemacie R-CHOP w porównaniu do niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w schemacie R-COMP u pacjentów z DLBCL. Jest to badanie randomizowane, z układem równoległym, niezaślepienie, prowadzone w Austrii, jego pierwszorzędnym punktem końcowym jest ocena redukcji kardiotoksyczności R-COMP vs R-CHOP. Obecnie nie rekrutuje pacjentów, planowana data zakończenia zbierania danych dotyczących pierwszorzędnymi punktów końcowych to marzec 2013 roku (NHL-14).

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi AOTM

Analiza efektywności klinicznej przeprowadzona przez analityków AOTM jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych.

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy jednak zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.:

- mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 80 osób,
- dość krótki termin obserwacji/follow-up w poszczególnych badaniach, np. do maksymalnie ok. 3 lat w badaniach oceniających zastosowanie NPDŁ w pierwszej linii leczenia, co utrudnia interpretację długoterminowych efektów terapii,
- w części badań brak pełnych opisów kryteriów włączenia i/lub wyłączenia, zatem trudno w ich przypadku odnieść się do charakterystyki włączonych pacjentów,
- w części badań brak opisów schematu obserwacji – jakie pomiary/badania wykonywane były na pacjentach i w jakich odstępach czasowych,
- populacje włączane niejednorodne pod względem rozpoznania oraz etapów/linii leczenia w ramach tego samego badania oraz pomiędzy badaniami, różne schematy leczenia w poszczególnych badaniach, np. pod względem substancji leczniczych zastosowanych, liczby otrzymanych cykli chemioterapii/immunochemioterapii, częstości tych cykli, terapii dodatkowo stosowanych (np. radioterapii w badaniu *Rigacci 2007*), różne definicje punktów końcowych lub niekiedy ich brak, różne okresy ich pomiarów dodatkowo utrudniają zbiorczą interpretację wyników.
- informacje na temat bezpieczeństwa często przedstawione są w sposób skrótowy, część publikacji odnosi się do części danych na temat bezpieczeństwa, np. badanie *Corazzelli 2011* (szczegóły – patrz pkt 6.1.4.2.).
- badania włączone do analizy rekrutowały głównie pacjentów z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym i w przeważającej większości był to DLBCL. Jak wynika z danych NFZ, chłoniak rozlany był najczęściej leczonym chłoniakiem nieziarniczym za pomocą NPDŁ w rozważanym programie terapeutycznym, jednak nie jedynym. Trudno zatem odnieść się do efektywności klinicznej NPDŁ w leczeniu innych chłoniaków nieziarniczych, zgodnie ze zleceniem MZ.
- włączone badania kliniczne odnosiły się do populacji osób starszych, średnia wiek wynosił ok. 70 lat, co nie odzwierciedla w pełni populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego, leczonych porównywanymi schematami.

Pełna charakterystyka badań włączonych do analizy znajduje się w pkt. 6.1.3. poniżej.

Autorzy dostarczonej analizy klinicznej zidentyfikowali podobne ograniczenia włączonych badań.

6.1.3. Analiza kliniczna – charakterystyka badań pierwotnych

Jak wskazano powyżej, do analizy klinicznej włączono 9 jednoramiennych badań klinicznych I/II fazy (*Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011, Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009, Levine 2004, Dell'Olio 2011*) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Dodatkowo odnaleziono retrospektywne badanie obserwacyjne (*Heintel 2009*).

Badania *Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011* badały skuteczność terapii niepegylowaną doksorubicyną liposomalną w schemacie CHOP /cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon/ (*Tulpule 2006*) lub R-CHOP /rituximab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon/ (*Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011*) w populacji chorych z nowozdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) (*Luminari 2009, Corazzelli 2011*) lub nowozdiagnozowanym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (*Tulpule 2006, Gimeno 2011*).

Badania *Rigacci 2007*, *Visani 2008*, *Orciuolo 2009* badały skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej jako leczenia I lub następnych linii:

- w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakami B-komórkowymi (*Rigacci 2007*, *Visani 2008*),
- w połączeniu z rituximabem, fludarabiną i bortezomibem u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (*Orciuolo 2009*)

Badanie *Levine 2004* badało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia skojarzonego niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako leczenia I linii u chorych nosicieli wirusa HIV z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym.

Badanie *Dell'Olio 2011* badało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakiem rozlanym B-komórkowym. Nie podano, w ramach której linii leczenia podawano ocenianą terapię.

Badanie *Heintel 2009* to retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych z NHL, którzy byli zdyskwalifikowani do otrzymywania konwencjonalnej doksorubicyny.

Tabele poniżej przedstawiają charakterystykę badań włączonych do analizy efektywności klinicznej niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej.

Tab. 16. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej (definicje punktów końcowych podano w części opisującej wyniki)

Badanie	Populacja	Interwencje porównywane i liczba pacjentów	Czas i schemat obserwacji	Punkty końcowe	Badanie
BADANIA KLINICZNE					
Leczenie I linii					
Tulpule 2006	<p>Kryteria włączenia: nowo zdiagnozowani, nieleczeni wcześniej pacjenci powyżej 18 r.ż. z agresywnym NHL, z przewidywaną długością przeżycia > 3 miesiące, stanem ogólnym w skali Karnowskiego $\geq 50\%$, bez wcześniejszej chemioterapii, z prawidłową funkcją nerek (kreatynina ≤ 2 mg/dL) i wątroby (poziom bilirubiny i aktywność AspAT < 2 x GGN) oraz liczbą neutrofilii > 1000/μL i liczbą płytek krwi > 75.000/μL, (chyba że nieprawidłowości spowodowane były nacieczeniem szpiku kostnego); frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF) $\geq 45\%$.</p> <p>Kryteria wykluczenia: nosiciele wirusa HIV, wcześniejsza chemio- lub radioterapia stosowana w leczeniu chłoniaka, alergia na białko jaja kurzego w wywiadzie</p> <p>W badaniu udział wzięło 47 pacjentów z różnymi histologicznie chłoniakami, z czego 37 (81%) miało rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek (w tym 4 chłoniaka anaplastycznego B-komórkowego, 2 chłoniaka anaplastycznego T-komórkowego, 2 chłoniaka immunoblastycznego, 1 chłoniaka B-komórkowego bogatego w limfocyty T), 5 (11%) chłoniaka grudkowego, 2 (4%) chłoniaka z T-komórkowego inaczej niesklasyfikowanego, 1 (2%) chłoniaka B-komórkowego inaczej niesklasyfikowanego, 1 (2%) chłoniaka Burkitt's-like.</p>	<p>Faza I badania: po 4 pacjentów przydzielonych do 3 grup dawek NPDL: 40 mg/m² lub 60 mg/m² lub 80 mg/m², i.v. przez min. 60 minut (d1) + cyklofosfamid 750 mg/m² i.v., przez 1h (d1) + winkrystyna 1,4 mg/m² max. 2 mg i.v. w bolusie (d1) + prednizon 100 mg p.o. (d1-d5) Ostanią grupę (80 mg/m²) rozszerzono do 15 pacjentów</p> <p>Faza II badania: Schemat jak wyżej, dawkę NPDL uśredniono do 50 mg/m² (N=24 pacjentów)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie, max. liczba cykli 8. Mediana liczby cykli wyniosła 6 (zakres od 2 do 8 cykli), 11 pacjentów (23%) otrzymało 8 pełnych cykli chemioterapii.</p> <p>Leczenie p/wymiotne w 1. cyklu, G-CSF w kolejnych cyklach</p> <p>N = 47 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>Na początku badania: badanie przedmiotowe i podmiotowe, morfologia krwi z rozmazem, badania biochemiczne parametrów nerkowych i wątrobowych, EKG; staging przy pomocy tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego oraz ocena LVEF przy pomocy echokardiografii lub angiokardiografii radioizotopowej techniką bramkową.</p> <p>W czasie badania: badanie przedmiotowe, badania biochemiczne krwi przed każdym cyklem oraz morfologia 1 x w tygodniu. Odpowiedź na leczenie oceniana była po 4 cyklu i po każdym 2 następujących</p> <p>Mediana follow-up: 3,1 lat</p>	OS, OR, PR, CR, SD, PD, RD	Jednoramienne badanie I/II fazy, częściowo finansowane przez Elan Corporation
Luminari 2009	<p>Kryteria włączenia: nowo zdiagnozowani, wcześniej nieleczeni pacjenci z potwierdzonym histologicznie DLBCL wg klasyfikacji WHO zaawansowanym klinicznie od IA do IV (z wykluczeniem IIA z zajęciem mniej niż 3 grup</p>	<p>NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. (d1) + cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. (d1) + winkrystyna 1,4 mg/m² max. 2 mg i.v. (d1) + prednizon 100 mg p.o. (d1-d5) + rituximab 375 mg/m² i.v. (w I cyklu d3, w</p>	<p>Na początku badania, po 3 cyklach i na koniec leczenia: badanie przedmiotowe, standardowe badania laboratoryjne, rentgenogram</p>	CR, PR, OR, SD, PD, FFS, PFS, OS	Jednoramienne badanie I/II fazy, finansowane przez

	<p>węzłów), z przynajmniej jedną mierzalną zmianą nowotworową, wiek ≥ 60 lat, wskaźnikiem ECOG od 0 do 2, HBV i HCV negatywni, z prawidłową funkcją nerek, wątroby i szpiku, chyba że uszkodzenie spowodowane było nacieczeniem chłoniaka</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p> <p>Skuteczność oceniano tylko u pacjentów, którzy otrzymali minimum 2 cykle.</p>	<p>następnych w d1)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie, max. liczba cykli 8. 52 chorych (72%) otrzymało co najmniej 6 cykli, a 42 (58%) otrzymało wszystkie 8 cykli chemioterapii.</p> <p>N = 72 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego (niepowtarzana, jeśli pierwsza negatywna); ocena LVEF przy pomocy echokardiografii lub angiokardiografii radioizotopowej metodą bramkową na początku, po 2 cyklach i na koniec leczenia.</p> <p>Mediana follow-up: 2,75 lat</p>		Cephalon Inc.
Gimeno 2011	<p>Kryteria włączenia: nowo zdiagnozowany histologicznie potwierdzony agresywny NHL z komórek B lub T wg klasyfikacji WHO, wiek ≥ 60 lat, oczekiwana długość życia > 3 miesiące, wskaźnik ECOG < 4</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p> <p>W badaniu udział wzięło 35 pacjentów. W analizowanej próbie klinicznej leczenie schematem R-CHOP przyjmowała następująca populacja pacjentów: 23 pacjentów z chłoniakiem typu DLBCL, 5 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), 3 pacjentów z chłoniakiem B-komórkowym niesklasyfikowanym oraz 3 pacjentów z zaburzeniami T-komórkowymi limfoproliferacyjnymi.</p>	<p><u>Rituximab</u> 375 mg/m^2 i.v. (d1) + NPDL w dawce 30 mg/m^2 i.v. + cyklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. + winkrystyna $1,4 \text{ mg/m}^2$ max. 2 mg i.v. (d1) + prednizon 100 mg p.o. (d1-d5)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie</p> <p>Od 4 do 6 cykli. Mediana liczby cykli wyniosła 5.</p> <p>G-CSF u wszystkich pacjentów (d2)</p> <p>N = 35 pacjentów</p>	<p>b/d</p> <p>Follow-up: 2 lata</p>	OR, CR, PR, OS, PFS, TTP	Jednoramienne badanie I/II fazy
Corazzelli 2011	<p>Kryteria włączenia: nowo zdiagnozowany histologicznie potwierdzony DLBCL wg klasyfikacji WHO, wiek ≥ 60 lat, średnio-wysoki i wysoki wskaźnik IPI, przynajmniej jedna poważna współwystępująca choroba serca, ECOG 0-3 pkt, bez wcześniejszej radio- i chemioterapii, klirens kreatyniny $> 30 \text{ ml/min}$, aktywność</p>	<p><u>Rituximab</u> 375 mg/m^2 i.v. (d1) + NPDL w dawce 50 mg/m^2 i.v. (d2) + cyklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. (d2) + winkrystyna $1,4 \text{ mg/m}^2$ max. 2 mg i.v. (d2) + prednizon 40 mg/m^2 p.o. (d1-d5) Przed pierwszym cyklem nawodnienie,</p>	<p>Przed badaniem: tomografia komputerowa całego ciała z kontrastem, PET, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego, punkcja łądźwiowa w przypadku zajęcia jądra, sutka, zatok obocznych nosa</p>	CR, PR, TTF, TTP, OS, DFS	Jednoramienne badanie I/II fazy

	<p>aminotransefraz < 3 x GGN, stężenie bilirubiny < 34,2 $\mu\text{mol/l}$, bezwzględna liczba neutrofilów > 1000 $\times 10^9/\text{l}$, poziom hemoglobiny > 10 g/dL, liczba płytek > 75 000 $\times 10^9/\text{l}$, brak wywiadu w kierunku zastoinowej niewydolności serca, LVEF $\geq 45\%$.</p> <p>Kryteria wykluczenia: nosicielstwo wirusa HIV, HBV, zawał serca w przebiegu 12 miesięcy poprzedzających badanie.</p>	<p>alkalizacja i rasburiykaza</p> <p>W przypadku ryzyka zajęcia CUN cytarabina liposomalna 50 mg dokanałowo w cyklach I-IV (d2)</p> <p>Profilaktyczna antybiotykoterapia azytromycyną lub ciprofloksacyną.</p> <p>Cykle co 2 tygodnie, max. liczba cykli 6. Wszystkie zaplanowane 6 cykli chemioterapii otrzymało 27 chorych (67%).</p> <p>N = 41 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>lub zatok żylnych nadtwrdówkowych.</p> <p>Ponowna ocena po 3 cyklach i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.</p> <p>Morfologia krwi, parametry nerkowe i wątrobowe 2 x w tygodniu po 1 cyklu, następnie 1 x w tygodniu.</p> <p>EKG i ECHO przed każdym kursem.</p> <p>Follow up: b/d</p>		
Leczenie I i kolejnych linii					
Rigacci 2007	<p>Kryteria włączenia: histologicznie potwierdzona diagnoza DLBCL lub MCL; stan sprawności 0-2 wg klasyfikacji WHO; współistniejące choroby serca, które mogłyby zwiększyć kardiotoksyczny wpływ doksorubicyny (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób serca, nikotynizmi i/lub subkliniczna kardiomiopatia definiowana jako spadek LVEF < 45% mierzony frakcją skracania lewej komory) lub wcześniejsze leczenie antracyklinami ze skumulowaną dawką większą niż 500 mg/m^2</p> <p>Kryteria wykluczenia: nieprawidłowa funkcja nerek, wątroby lub szpiku kostnego, chyba że spowodowana chłoniakiem; zajęcie przez nowotwór CUN.</p> <p>Do badania włączono 21 chorych, z czego 18 (86%) było z rozpoznaniem DLBCL, a 3 (14%) z rozpoznaniem MCL. Ośmiu pacjentów (38%) otrzymywało wcześniej schematy chemioterapii, które zawierały antracykliny (średnia dawka doksorubicyny 518 mg/m^2).</p>	<p>Rituximab 375 mg/m^2 i.v. (d1) + NPDL w dawce 50 mg/m^2 i.v. (d2) + cyklofosfamid 750 mg/m^2 i.v. (d2) + winkrystyna 1,4 mg/m^2 i.v. (d2) + prednizon 40 mg/m^2 p.o. (d1-d5)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie, Chorzy ze zlokalizowanym chłoniakiem: 4 cykle + radioterapia Chorzy w III/IV stadium: 6 cykli</p> <p>20 pacjentów otrzymało zaplanowaną liczbę cykli chemioterapii (17 otrzymało sześć cykli, 3 otrzymało cztery cykle).</p> <p>N = 21 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>Na początku, po 3 cyklach i na koniec leczenia: badanie przedmiotowe, podstawowe badania laboratoryjne, tomografia komputerowa szyi, klatki piersiowej i jamy brzusznej, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego (niepowtarzana, jeśli pierwsza negatywna).</p> <p>Ocena serca: ECHO na początku leczenia, po 3 i 6 cyklach i co 6 miesięcy w czasie follow-up.</p> <p>Mediana follow-up: 1,6 lat</p>	OS, CR, PR, SD, PD, OR, DFS	Jednoramienne badanie I/II fazy

Visani 2008	<p>Kryteria włączenia: potwierdzone rozpoznanie histologiczne agresywnego chłoniaka z komórek B zgodnie z klasyfikacją REAL (DLBCL, albo FL w stadium IIIB), zaawansowanie kliniczne choroby II-IV wg klasyfikacji Ann Arbor, wcześniej nieleczeni lub z nawrotem chłoniaka i spełnienie przynajmniej jednego z poniższych kryteriów: codzienna aktywność życiowa < 6 godzin, jedna lub więcej chorób geriatrycznych, trzy lub więcej chorób współwystępujące o nasileniu II stopnia wg Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics, jedna lub więcej choroby współwystępująca o nasileniu III stopnia wg Cumulative Illness Rating Scale Geriatrics, wskaźnik sprawności wg WHO ≥ 2</p> <p>Kryteria wykluczenia: nosicielstwo wirusa HIV, aktywne zapalenie wątroby z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p>W badaniu udział wzięło 20 chorych z potwierdzonym histologicznie rozpoznanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B albo chłoniaka grudkowego zaawansowanego klinicznie w stadium IIIB. Dla 15 pacjentów było to leczenie I linii, u pozostałych 5 leczono nawrót choroby.</p>	<p>NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. (d1) + cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. (d1) + winkrystyna 1,4 mg/m² max. 2 mg i.v. (d1) + prednizon 100 mg p.o. (d1-d5) + <u>rituximab 375 mg/m²</u> i.v. (w I cyklu d8, w następnych d1)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie, max. liczba cykli 6</p> <p>Mediana liczby cykli wyniosła 6, a zakres od 1 do 6.</p> <p>N = 20 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>b/d</p> <p>Mediana follow-up: 2 lata</p>	<p>CR, PR, SD, PD, OR, OS</p>	<p>Jednoramienne badanie pilotażowe, częściowo finansowane przez AIL Pesaro Onlus</p>
Orciuolo 2009	<p>Kryteria włączenia: brak szczegółowych kryteriów, do badania włączono chorych z opornym lub nawrotowym MCL</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p> <p>W badaniu wzięło udział 16 chorych z opornym (2) lub nawrotowym (14) chłoniakiem z komórek płaszczą. Mediana ilości wcześniejszych schematów leczenia wyniosła 2 (zakres 1-6), wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej rytuximab, dwóch było po autologicznym przeszczepie szpiku.</p>	<p><u>Rituximab 375 mg/m²</u> i.v. (d1 i d11) + NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. (d4) + fludarabina 25 mg/m² (d1, d4, d8) + bortezomib 1,3 mg/m² (d1, d4, d8, d11)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie</p> <p>Liczba cykli 3</p> <p>15 pacjentów otrzymało całe zaplanowane leczenie</p> <p>N = 16 pacjentów</p> <p>Badanie jednoramienne</p>	<p>b/d</p>	<p>CR, Cru, PR, OR, SD, PD</p>	<p>Jednoramienne, badanie I/II fazy</p>
Leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV					

Levine 2004	<p>Kryteria włączenia: nowo zdiagnozowani, wcześniej nieleczeni chorzy z agresywnym NHL, potwierdzona infekcja HIV, wiek ≥ 18 lat, oczekiwana długość życia > 3 miesiące, stan sprawności $\geq 50\%$ wg skali Karnowskiego, zmiany chorobowe mierzalne lub możliwe do oceny, prawidłowa czynność nerek (kreatynina < 2 mg/dl lub klirens kreatyniny co najmniej 60 ml/min), wątroby (bilirubina $< 2,1$ mg/dl, AspAT $< 3 \times$ GGN) i szpiku (bezwzględny poziom neutrofilii $> 1000/\text{mm}^3$, płytki $> 75\ 000/\text{mm}^3$), LVEF $\geq 45\%$</p> <p>Kryteria wykluczenia: b/d</p> <p>Do badania włączono 24 pacjentów, z czego u 19 zdiagnozowano chłoniaka rozlanego z dużych komórek (różne podtypy), chłoniak Burkitta i Burkitt-like u 2 chorych, obwodowy chłoniak z komórek T u jednego pacjenta i wysoko zaawansowany histologicznie bez dodatkowej klasyfikacji u 2 pacjentów. Mediana liczby limfocytów CD4 wynosiła $112/\text{mm}^3$, a u 17 chorych liczba CD4 wynosiła poniżej $200/\text{mm}^3$.</p>	<p>Faza I badania: po 3 pacjentów przydzielonych do 3 grup dawek: 40 mg/m² lub 60 mg/m² lub 80 mg/m², i.v. przez min. 60 minut (d1) + cyklofosfamid 750 mg/m² i.v., przez 1h (d1) + winkrystyna 1,4 mg/m² max. 2 mg i.v. w bolusie (d1) + prednizon 100 mg p.o. (d1-d5)</p> <p>Faza II badania (reszta chorych): schemat jak wyżej, dawkę NPDL uśredniono do 50 mg/m²</p> <p>Cykle co 3-4 tygodnie max. 7 cykli.</p> <p>17 chorych nie otrzymywało żadnego leczenia ukierunkowanego na wirusa HIV przed zdiagnozowaniem chłoniaka, a 10 otrzymywało wcześniej HAART. W czasie leczenia u wszystkich pacjentów zastosowano leczenie przeciwwirusowe, w tym u 20 pacjentów zastosowano HAART zawierające inhibitor proteazy.</p> <p>Profilaktycznie u pacjentów z objawami klinicznymi wskazującymi na zajęcie CUN zastosowano 4×50 mg cytarabiny dokałowo</p> <p>N = 24 pacjentów</p>	<p>Na początku badania: badanie podmiotowe i przedmiotowe, morfologia krwi z rozmazem, parametry nerkowe, wątrobowe, LDH, EKG, liczba limfocytów CD4 i CD8, wiremia HIV-1; tomografia komputerowa klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy, scyntygrafia, biopsja aspiracyjna szpiku kostnego, ocena LVEF; TK lub MRI mózgu, punkcja lędźwiowa i badanie PMR</p> <p>Badanie fizykalne i badania biochemiczne krwi przed każdym cyklem, morfologia krwi 1 x w tygodniu. HIV-RNA po każdym parzystym cyklu i co 3 miesiące po zakończeniu leczenia</p> <p>Re-staging po 2. cyklu i po każdych dwóch następnych</p> <p>Mediana follow-up: b/d</p>	OS, OR, CR, PR, PD	Jednoramiennne badanie I/II fazy
Badania bez danych o linii leczenia					
Dell'Olio 2011	<p>Kryteria włączenia: potwierdzony histologicznie DLBCL wg klasyfikacji WHO w stadium zaawansowania klinicznego II-IV wg klasyfikacji Ann Arbor, wiek ≥ 55, LVEF $> 30\%$, IPI pomiędzy 2-4</p> <p>Kryteria wykluczenia: pozytywny wynik w kierunku nosicielstwa wirusa HIV lub jakiegokolwiek</p>	<p>NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. (d1) + cyklofosfamid 750 mg/m² i.v. (d1) + winkrystyna 1,4 mg/m² max. 2 mg i.v. (d1) + prednizon 100 mg p.o. (d1-d5) <u>+ rituximab 375 mg/m²</u> i.v. (w I cyklu d8, w następnych w d1)</p> <p>Cykle co 3 tygodnie, od 6 do 8 cykli w</p>	b/d Follow-up: b/d	OS, CR, PR, SD, PD	Jednoramiennne badanie I/II fazy

	rodzaj wirusowego zapalenia wątroby Do badania włączono 80 chorych, z czego 65 pacjentów (81%) było w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego.	zależności od zaawansowania nowotworu N = 80 pacjentów Badanie jednoramienne			
RETROSPEKTYWNE BADANIA OBSERWACYJNE					
Heintel 2009	Kryteria włączenia: b/d Kryteria wykluczenia: b/d Do badania włączono: 20 pacjentów z DLBCL , 9 z chłoniakiem z komórek T/NK , 3 z FL , 2 z CLL , 1 z MM oraz 2 z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną , których stan zdrowia nie pozwalał na zastosowanie chemioterapii zawierającej konwencjonalne antracykliny Dla 15 (75%) chorych z DLBCL terapia skojarzona z NPDL była leczeniem I linii, dla 3 (15%) jako leczenie II linii, a dla dwóch (10%) jako leczenie III linii. Dla wszystkich chorych z chłoniakami z komórek T/NK była to terapia I linii. Ogółem wcześniej nieleczonych było 29 (78%) pacjentów.	<u>Rituximab 375 mg/m²</u> i.v. + NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. + cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. + winkrystyna 2 mg i.v. + prednizon p.o. (3 x tydzień) N = 25 pacjentów NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. + cyklofosfamid 750 mg/m ² i.v. + winkrystyna 2 mg i.v. + prednizon p.o. (3 x tydzień) N = 11 pacjentów NPDL w dawce 50 mg/m² i.v. + bortezomib i.v. + deksametazon i.v. N = 1 Częstość cyklu: b/d Mediana 5 cykli Ogółem N = 37 pacjentów	ECHO przed leczeniem, BNP przed i po leczeniu Mediana follow-up: 1,16 lat	OS, OR, CR, PR, NR, SD	Jednoramienne badanie obserwacyjne

NHL – ang. Non-Hodgkin lymphoma – chłoniak nieziarniczy; **NPDL** – ntracykliny doksorubicyna liposomalna; **AspAT** – aminotransferaza asparaginowa; **GGN** – górna granica normy; **LVEF** – ang. Left ventricular ejection fraction – frakcja wyrzutowa lewej komory; **d1** – dzień pierwszy; **G-CSF** – ang. Granulocyte colony stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; **CR** – ang. Complete response – remisja ntracykl; **Cru** – ang. Complete response unconfirmed – remisja ntracykl niepotwierdzona; **PR** – ang. Partial response – częściowa remisja; **SD** – ang. Stable disease – choroba stabilna; **PD** – ang. Progressive disease – progresja choroby; **NR** – ang. Nonresponders – brak odpowiedzi; **OS** – ang. Overall survival – przeżycie całkowite; **OR** – ang. Overall response – ntracykl odpowiedź (OR = CR+Cru+PR); **TTF** – ang. Time to treatment failure – czas do niepowodzenia leczenia; **PFS** – ang. Progression free survival – czas do ntracykl choroby; **DFS** – ang. Disease free survival – czas wolny od choroby; **RD** – ang. Response duration – czas trwania odpowiedzi; **FFS** – ang. Failure free survival – czas wolny od niepowodzenia leczenia; **DLBCL** – ang. Diffuse large B-cell lymphoma – chłoniak rozlany z dużych komórek B; **ECOG** – ang. Eastern Cooperative Oncology Group; **IPI** – ang. International prognostic index – międzynarodowy wskaźnik prognostyczny; **CUN** – centralny układ nerwowy; **PET** – pozytronowa tomografia emisyjna; **ECHO** – echokardiografia; **MCL** – ang. Mantle cell lymphoma – chłoniak z komórek płaszczka; **FL** – ang. Follicular lymphoma – chłoniak grudkowy; **PTCL** – ang. Peripheral T-cell lymphoma – obwodowy chłoniak z komórek T; **ALCL** – ang. Anaplastic large cell lymphoma – anaplastyczny chłoniak z dużych komórek; **GGTP** – gamma-glutamyl transpeptydaza; **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa; **HAART** – ang. Highly active antiretroviral therapy – wysokoaktywna terapia antyretrowirusowa; **TK** – tomografia komputerowa; **MRI** – ang. Magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; **PMR** – płyn mózgowo-rdzeniowy; **CLL** – ang. Chronic lymphocytic leukemia – przewlekła białaczka limfocytarna; **MM** – ang. Multiple myeloma – szpiczak mnogi.

6.1.4. Wyniki analizy klinicznej

6.1.4.1. Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych punktów końcowych ocenianych we włączonych badaniach. Niektóre z tych punktów oceniane były tylko w części z prób – wówczas nie agregowano ich wyników w postaci tabeli. Ponadto, ze względu na pewne różnice w definicjach punktów końcowych, przedstawiano je przed wynikami (w przypadku, gdy publikacja przedstawiała te definicje).

Leczenie I linii (Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011) chłoniaków nieziarniczych agresywnych

Badania *Tulpule 2006*, *Luminari 2009*, *Gimeno 2011* oraz *Corazzelli 2011* oceniały zastosowanie NPDL w I linii leczenia nieziarniczych chłoniaków agresywnych, m.in. DLBCL, w schemacie CHOP (badanie *Tulpule 2006*) lub R-CHOP (badania *Luminari 2009*, *Gimeno 2011*, *Corazzelli 2011*).

Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy próby klinicznej *Tulpule 2006* poddali analizie OS szacowany od daty rozpoczęcia leczenia do daty wystąpienia zgonu lub ostatniego follow-up. W momencie przeprowadzenia analizy (mediana follow-up = 3,1 lat) dane dotyczące mediany OS nie zostały osiągnięte, wskaźnik oceniono u 46 z 47 włączonych pacjentów (98%). Przedstawiono 2-letni i 3-letni OS.

W badaniu *Luminari 2009* analizowano OS zdefiniowany jako czas od wejścia do badania do ostatniej obserwacji lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana okresu follow-up wynosiła 2,75 lat (zakres od 1 miesiąca do 6 lat). Przedstawiono 2-letni OS.

Brak jest definicji OS w badaniu *Gimeno 2011*. Autorzy podali 1-roczy i 2-letni OS.

W badaniu *Corazzelli 2011* analizowano OS zdefiniowany jako czas od pierwszego dnia leczenia do ostatniej obserwacji lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Brak danych co do czasu follow-up. Przedstawiono 4-letni OS.

Zagregowane dane dotyczące OS w wyżej wymienionych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Wyniki OS w badaniach nad NPDL w I linii leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych – badanie *Tulpule 2006*, *Luminari 2009*, *Gimeno 2011*, *Corazzelli 2011*

Badanie	Interwencja	Mediana follow-up	1-roczy OS, % (95% CI)	2-letni OS, % (95% CI)	3-letni OS, % (95% CI)	4-letni OS, % (95% CI)
<i>Tulpule 2006</i>	NPDL w schemacie CHOP	3,1 lat	b/d	65% (50%-77%)	59% (44%-73%)	b/d
<i>Luminari 2009</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	2,75 lat	b/d	b/d	72% (58%-72%)	b/d
<i>Gimeno 2011</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	2 lata*	74% (60%-87%)	70% (54%-85%)	b/d	b/d
<i>Corazzelli 2011</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	b/d	b/d	b/d	b/d	67% (52%-83%)

* - podano długość follow-up, bez określania mediany

W badaniu *Tulpule 2006* oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano 2-letni i 3-letni OS w wysokości odpowiednio 65% i 59%.

Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały 1-roczy OS równy 74%, 2-letni OS – 70% (*Gimeno 2011*), 3-letni OS – 72% (*Luminari 2009*), 4-letni OS – 67% (*Corazzelli 2011*).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

PFS wśród uczestników badania *Luminari 2009* oceniano od momentu włączenia pacjentów do badania do wystąpienia progresji choroby, nawrotu lub zgonu z powodu chłoniaka.

W przypadku uczestników badania *Corazzelli 2011* PFS oceniano od pierwszego dnia leczenia do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z powodu chłoniaka.

Brak jest danych co do punktów w czasie, od których badacze liczyli PFS w badaniu *Gimeno 2011*.

Wśród pacjentów *Luminari 2009* stosujących chemioterapię R-CHOP z NPDL przeżycie wolne od progresji choroby podczas 3-letniego okresu obserwacji wyniósł 69% (95% CI: 56%-79%). W badaniu *Corazzelli 2011* przeżycie wolne od progresji choroby podczas 4-letniego okresu obserwacji wyniosło 77% (95% CI: 64%-91%). W badaniu *Gimeno 2011* 1-roczy wskaźnik PFS wyniósł 68% (95% CI: 52%-83%), a 2-letni 58% (95% CI: 40%-76%).

Czas do progresji choroby (TTP)

Spośród 35 pacjentów analizowanych w próbie klinicznej *Gimeno 2011* u dwóch pacjentów doszło do progresji choroby dla okresu follow-up wynoszącego 24 miesiące. Mediana TTP równa była 8 miesięcy (zakres: 1-28).

Przeżycie bez niepowodzenia leczenia (FFS/TTF)

W próbie klinicznej *Luminari 2009* niepowodzenie leczenia oceniano od momentu włączenia pacjentów do udziału w badaniu do: przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę. Pacjenci, u których nie zastosowano wszystkich 8 cykli chemioterapii, ale otrzymali ≥ 2 cykle leczenia, podczas których nie wystąpiła progresja choroby lub poważne zdarzenie niepożądane, nie zostali sklasyfikowani jako ci, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia.

W badaniu *Corazzelli 2011* niepowodzenie leczenia oceniano od pierwszego dnia terapii do progresji choroby, nawrotu, przerwania leczenia z powodu odmowy pacjenta, wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych lub decyzji lekarza prowadzącego ze względu na współistniejące choroby.

Podczas mediany obserwacji wynoszącej 2,75 lat w badaniu *Luminari 2009* odsetek pacjentów, u których odnotowano powodzenia leczenia wyniósł 39% (95% CI: 28%-51%), natomiast w badaniu *Corazzelli 2011* 4-letni wskaźnik przeżycia bez niepowodzenia leczenia wyniósł 49% (95% CI: 33%-65%).

Przeżycie wolne od objawów choroby (DFS)

DFS autorzy badania *Corazzelli 2011* oceniali od momentu uzyskania całkowitej remisji do wystąpienia nawrotu lub śmierci z powodu chłoniaka lub toksyczności leczenia.

W badaniu tym 4-letni DFS wyniósł 72% (95% CI: 55%-90%).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Tulpule 2006* przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Analizowano następujące odpowiedzi na leczenie:

- odpowiedź na leczenie (OR): suma odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej utrzymująca się co najmniej 4 tygodnie,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): całkowite zaniknięcie jakichkolwiek zmian radiologicznych lub biologicznych obecnych w momencie rozpoznania choroby oraz brak nowych zmian utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie,
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $\geq 50\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej i utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie bez nowych ognisk,
- choroba stabilna (SD): odpowiedź, która nie spełnia kryteriów CR, PR oraz PD,
- progresja choroby (PD): zwiększenie wymiarów ognisk o $> 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowych lub obecność jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych.

W badaniu *Luminari 2009* odpowiedź na leczenie oceniano tylko u tych chorych, którzy otrzymali minimum 2 cykle chemioterapii. Definicje punktów końcowych odpowiedzi na leczenie były następujące:

- odpowiedź na leczenie (OR): suma odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): całkowite zaniknięcie jakichkolwiek zmian radiologicznych lub biologicznych obecnych w momencie rozpoznania choroby oraz brak nowych zmian. Do tej grupy zaliczono także wszystkich chorych z niepotwierdzoną CR, u których w przeciągu pierwszych 3 miesięcy follow-up nie stwierdzono dowodów na progresję choroby/nawrót.
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $\geq 50\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej.

Kryteria odpowiedzi na leczenie w badaniu *Gimeno 2011* były określone zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi Cheson 2008.

W badaniu *Corazzelli 2011* kryteria odpowiedzi na leczenie były zgodne z International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas.

Zagregowane dane dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach nad NPDL w I linii leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych – badanie *Tulpule 2006*, *Luminari 2009*, *Gimeno 2011*, *Corazzelli 2011*

Badanie	Interwencja	Populacja ogółem	CR, (%) [95% CI]	Cru, (%)	PR, (%)	SD, (%)	PD, (%)	OR, % [95% CI]	RD* w miesiącach (zakres)
<i>Tulpule 2006</i>	NPDL w schemacie CHOP	47	31, (67%)	-	7, (15%)	3, (6%)	4, (8%)	82%	≥27,7 (2,4 do ≥ 59,8)
<i>Luminari 2009</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	72	41, (57%) [43%-67%]	-	10, (14%) [7%-24%]	1, (1,4%)	7, (9,7%)	71%	b/d
<i>Gimeno 2011</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	35	24, (69%)	-	6, (17%)	5, (14%)		86%	b/d
<i>Corazzelli 2011</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	41	28, (68%) [54%-87%]	-	2, (5%)	2, (5%) oceniano łącznie		73% [60%-87%]	b/d

* - RD – ang. Response Duration – czas trwania odpowiedzi na leczenie.

W badaniu *Tulpule 2006* oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano CR w wysokości 67%, a PR – 15%, zatem OR wyniósł 82%, a RD ≥27,7 miesięcy.

Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 57% a 69% (badania odpowiednio *Luminari 2009* i *Corazzelli 2011*), PR między 5% a 17% (badania odpowiednio *Corazzelli 2011* i *Gimeno 2011*). OR wyniósł od 71% w badaniu *Luminari 2009* do 73% w badaniu *Corazzelli 2011*.

Spośród uczestników badania *Tulpule 2006*, 31 uzyskało CR, 7 PR. Pacjenci z chłoniakiem T-komórkowym słabo odpowiedzieli na leczenie: spośród 4 chorych u dwóch z nich doszło do progresji, jeden uzyskał przejściową częściową odpowiedź, a kolejny całkowitą remisję trwającą krócej niż pół roku. Odpowiedzi u 35 chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B były następujące: CR – 24, PR – 5, SD – 3 i 2 z PD. Czterech z pięciu pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego uzyskało odpowiedź całkowitą (u 2 doszło następnie do nawrotu), a u jednego doszło do progresji choroby.

W badaniu *Luminari 2009* 41 pacjentów uzyskało CR, a 10 PR. U jednego choroba ustabilizowała się, a u 7 doszło do progresji choroby. Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 33 miesiące (zakres 1 do 37 miesięcy) zarejestrowano 43 niepowodzenia leczenia: 19 pacjentów opuściło badanie, u 18 uzyskano niekompletną remisję, u pięciu doszło do nawrotu; odnotowano jeden zgon u pacjenta z CR. Ogółem 17 chorych zmarło.

Spośród 35 pacjentów włączonych do badania *Gimeno 2011*, odpowiedź na leczenie uzyskało 86%. CR wystąpiła u 24 pacjentów (69%), zatem PR uzyskało 6 pacjentów.

W badaniu *Corazzelli 2011* OR wyniosła 73%, z czego u 28 chorych uzyskało CR, a 2 PR, a kolejnych dwóch odpowiedzi mniejszą niż częściową. W czasie trwania leczenia zarejestrowano 6 zgonów oraz 6 nawrotów, u 8 chorych przerwano leczenie.

Leczenie I i kolejnych linii (Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009) chłoniaków nieziarniczych agresywnych

Badania *Rigacci 2007*, *Visani 2008* oraz *Orciuolo 2009* oceniały zastosowanie NPDL w I i kolejnych liniach leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych w schemacie R-CHOP (badanie *Rigacci 2007* oraz *Visani 2008*) lub R-NPDL-fludarabina-bortezomib/ R-FVMY (badanie *Orciuolo 2009*).

Przeżycie całkowite (OS)

Autorzy badania *Rigacci 2007* obliczali OS od diagnozy (bądź nawrotu u wcześniej leczonych) do czasu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ostatniego kontaktu. OS podano do czasu mediany trwania follow-up, który wynosił 1,6 lat (zakres 8-42 miesiące).

W badaniu *Visani 2008* analizowano OS zdefiniowany jako czas od diagnozy do ostatniej obserwacji lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana okresu *follow-up* wynosiła 2 lata (zakres od 18 miesięcy do 27 miesięcy). Przedstawiono OS do czasu mediany trwania follow-up.

W badaniu *Orciuolo 2009* nie podano wskaźnika przeżyć całkowitych.

Zagregowane dane dotyczące wskaźnika OS w wyżej wymienionych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 19. Wyniki OS w badaniach nad NPDL w I i kolejnych liniach leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych – badanie *Rigacci 2007*, *Visani 2008*

Badanie	Interwencja	Mediana follow-up	Wskaźnik OS do mediany follow-up, % (95% CI)
<i>Rigacci 2007</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	1,6 lat	76% (b/d)
<i>Visani 2008</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	2 lat	90%

Wykazano 76% OS dla mediany follow-up równej 1,6 roku (*Rigacci 2007*) i 90% dla mediany follow-up 2-letniej (*Visani 2008*).

Przeżycie wolne od objawów choroby (DFS)

DFS autorzy badania *Rigacci 2007* oceniali od momentu uzyskania całkowitej remisji do wystąpienia nawrotu lub ostatniego kontaktu z pacjentem. DFS podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji wyniósł 78%.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Rigacci 2007* odpowiedź na leczenie oceniano według następujących kryteriów:

- odpowiedź na leczenie (OR): suma odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): całkowite zaniknięcie jakichkolwiek zmian radiologicznych lub biologicznych obecnych w momencie rozpoznania choroby oraz brak nowych zmian.
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $\geq 50\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej,
- choroba stabilna (SD): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $< 50\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej,
- progresja choroby (PD): pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $> 25\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej,
- brak odpowiedzi (NR): przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych i/lub zgon w czasie terapii indukcyjnej.

W badaniu *Visani 2008* kryteriami odpowiedzi na leczenie były:

- odpowiedź na leczenie (OR): suma odpowiedzi całkowitej oraz odpowiedzi częściowej,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): całkowite zaniknięcie jakichkolwiek zmian radiologicznych lub biologicznych obecnych w momencie rozpoznania choroby oraz brak nowych zmian.

- częściowa odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o > 50%, określone w stosunku do wartości wyjściowej,
- choroba stabilna (SD): gorsza niż PR, ale lepsza niż w przypadku PD,
- progresja choroby (PD): pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o >50%, określone w stosunku do wartości wyjściowej.

W badaniu *Orciuol 2009* kryteria odpowiedzi na leczenie był zgodne ze zdefiniowanymi w Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.

Zagregowane dane dotyczące odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Wyniki odpowiedzi na leczenie w badaniach nad NPDL w I i kolejnych liniach leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych – badanie *Rigacci 2007*, *Visani 2008*, *Orciuolo 2009*

Badanie	Interwencja	Populacja ogółem	CR, (%)	PR, (%)	SD, (%)	PD, (%)	OR, %
<i>Rigacci 2007</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	21	16, (76%)	3, (14%)	-	2, (10%) [NR]	90%
<i>Visani 2008</i>	NPDL w schemacie R-CHOP	20	13, (65%)	5, (25%)	-	2, (10%)	90%
<i>Orciuolo 2009</i>	NPDL w schemacie R-FVMy	15	9, (60%)	2, (13,3%)	1, (6,7%)	3, (20%)	73,3%

NR – ang. Non Responders – brak odpowiedzi

Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 65% a 76% (badania odpowiednio *Visani 2008* i *Rigacci 2007*), PR między 14% a 25% (badania odpowiednio *Rigacci 2007* i *Visani 2008*). OR wyniósł 90% w obu badaniach.

W badaniu oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie R-FVMy wykazano CR w wysokości 60%, PR – ok. 13%, zatem OR wyniósł ok. 73%.

W badaniu *Rigacci 2007* jeden pacjent przerwał leczenie z powodu rozwinięcia się zastoinowej niewydolności krążenia, 16 uzyskało CR, a 3 PR. Dwóch pacjentów nie odpowiedziało na terapię. Analizując wyniki pod kątem rodzaju linii (I lub kolejne), z ośmiu wcześniej leczonych pacjentów 5 uzyskało drugą z kolei pełną remisję. W czasie obserwacji (mediana 19 miesięcy) trzech pacjentów zmarło w wyniku progresji choroby. W czasie 1-roczonej obserwacji u 2 pacjentów doszło do nawrotu choroby (dla obu było to leczenie kolejnej linii).

Spośród uczestników badania *Visani 2008* 13 chorych uzyskało CR, a 5 PR. Dwóch chorych nie odpowiedziało na leczenie i zmarło w wyniku progresji choroby. Podczas obserwacji (mediana 2 lata) 15 z 18 pacjentów żyło bez objawów choroby, a 3 żyło z aktywną chorobą. Nie zanotowano nawrotów wśród pacjentów, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie.

W badaniu *Orciuolo 2009* 15 z 16 włączonych do badania chorych ukończyło leczenie, u 9 z nich uzyskano CR lub Cru, u 2 PR. Jeden chory miał chorobą stabilną, u 3 kolejnych doszło do progresji. Biorąc pod uwagę pacjentów z opornym na wcześniejsze leczenie chłoniakiem, u jednego udało się uzyskać remisję częściową, podczas gdy u pozostałych choroba ustabilizowała się. Jeden z pacjentów zmarł w czasie chemioterapii z powodu zapalenia płuc.

Leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV z agresywnym chłoniakiem (*Levine 2004*)

Badania *Levine 2004* oceniało zastosowanie NPDL w I linii leczenia agresywnych chłoniaków nieziarniczych u nosicieli wirusa HIV w schemacie R-CHOP.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *Levine 2004* analizowano OS, jednak nie zdefiniowano go. W momencie prowadzenia analizy dane dotyczące mediany OS nie zostały osiągnięte. Przedstawiono roczny i 2-letni OS i wyniósł on odpowiednio 58% i 38%.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu *Levine 2004* odpowiedź na leczenie oceniano według następujących kryteriów:

- odpowiedź na leczenie (OR): suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej,
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR): całkowite zaniknięcie jakichkolwiek zmian radiologicznych lub biologicznych obecnych w momencie rozpoznania choroby oraz brak nowych zmian (trwające co najmniej 4 tygodnie)
- częściowa odpowiedź na leczenie (PR): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $\geq 50\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej i brak nowych zmian (trwające co najmniej 4 tygodnie),
- choroba stabilna (SD): zmniejszenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $< 50\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej,
- progresja choroby (PD): pojawienie się nowych zmian lub zwiększenie sumy wymiarów ognisk nowotworowych ocenianych o $> 25\%$, określone w stosunku do wartości wyjściowej,

Spośród uczestników badania *Levine 2004* leczonych NPDL w schemacie R-CHOP 18 (75%) chorych uzyskało CR, a trzech PR (13%, zatem OR=88%). Mediana czasu trwania CR wyniosła 15,6 miesięcy (zakres 1,7 do 43,5+ miesięcy). Nawrót chłoniaka zaobserwowano u 4 chorych, a progresja choroby nastąpiła u wszystkich trzech pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią częściową.

Brak danych na temat linii leczenia (Dell'Olio 2011)

Badanie *Dell'Olio 2011* oceniało zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP u pacjentów chorych na DLBCL. W publikacji nie podano, w ramach której linii podawano leczenie.

Przeżycie całkowite

W badaniu *Dell'Olio 2011* mediana okresu obserwacji nie została osiągnięta. Podano OS dla 12 miesięcy i wynosił on 93,5%, a dla 24 miesięcy 87,3% (brak danych o CI w obu przypadkach).

Przeżycie wolne od objawów choroby

Wskaźnik DFS wyniósł 77,5%. U pacjentów, którzy przeżyli nie stwierdzono objawów choroby podczas 31-miesięcznego okresu obserwacji.

Odpowiedź na leczenie

Kryteria odpowiedzi na leczenie zastosowane w badaniu *Dell'Olio 2011* były zgodne z wytycznymi International Workshop Response Criteria Guidelines.

Spośród uczestników badania 63 chorych, to jest 79%, uzyskało CR, 11 chorych (13,7%) miało PR częściowej odpowiedzi. Trzech chorych (3,7%) w wyniku leczenia uzyskało odpowiedź mniejszą niż częściową, a u trzech następnych (3,7%) doszło do nawrotu.

Retrospektywne badanie obserwacyjne u pacjentów leczonych NPDL z rozpoznaniem chłoniakiem nieziarniczym (Heintel 2009)

Badanie *Heintel 2009* oceniało zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP, CHOP lub w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem w leczeniu pacjentów z różnymi rozpoznaniem chłoniaków, większość z nich miała DLBCL. Stan pacjentów nie pozwalał na zastosowanie chemioterapii zawierającej konwencjonalne antracykliny, prawie 80% otrzymywała wcześniej jakieś leczenie przeciwnowotworowe.

Odpowiedź na leczenie

Autorzy badania *Heintel 2009* definicje punktów końcowych oparli na wytycznych Cheson 2008. W badaniu tym CR uzyskano ogółem u 23 pacjentów (63%), PR u 7 (20%), SD u 1 (3%), PD u 6 (16%), OR wyniósł 83%.

Spośród pacjentów z DLBCL (20) leczonych NPDL w schemacie R-CHOP, 75% uzyskało CR (to jest 15), u jednego uzyskano PR, czterech nie odpowiedziało na terapię. Przy medianie follow-up równej 14 miesięcy wszyscy, którzy uzyskali CR, żyli, natomiast zmarli pacjenci z PR i ci, którzy nie odpowiedzieli na terapię. Pacjenci z chłoniakiem z komórek T/NK leczeni byli NPDL w schemacie CHOP, pięciu z nich (56%) uzyskało CR, 3 PR, a u jednego doszło do szybkiego nawrotu. Cała czwórka zmarła w czasie obserwacji. 2/3 pacjentów z chłoniakiem grudkowym uzyskało CR, a u jednego uzyskano PR (pacjent ostatecznie zmarł).

U 2 pacjentów z CLL stosowano NPDL w schemacie R-CHOP – jeden uzyskał stabilizację choroby, a drugi nie odpowiedział na leczenie. Spośród chorych z potransplantacyjnym zespołem limfoproliferacyjnym jeden uzyskał CR, a drugi PR. Pacjent z MM uzyskał PR.

6.1.4.2. Bezpieczeństwo

Ze względu na fakt, że celem liposomowania doksorubicyny jest zmniejszenie m.in. jej kardiotoksycznych efektów ubocznych, poniżej przedstawiono wyniki dotyczące kardiotoksyczności raportowane we włączonych badaniach. W zakresie bezpieczeństwa były to najszerzej dyskutowane w publikacjach zdarzenia niepożądane.

Kardiotoksyczność

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące kardiotoksyczności przedstawione w omawianych badaniach. W zestawieniu uwzględniono także inne parametry mające wpływ na przedstawione wyniki, tj. wiek, płeć, choroby współwystępujące i metodologię oceny kardiologicznych zdarzeń niepożądanych.

Tab. 21. Kardiotoksyczność w badaniach nad NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych

Badanie	Populacja	LVEF przy włączeniu do badania, czas i metoda kontroli	Kryteria wycofania z badania z powodu kardiotoksyczności	Oznaczenie peptydów natruretycznych	Wyniki
BADANIA KLINICZNE					
Leczenie I linii					
Tulpule 2006 Badanie nad dawką	N = 47 Mediana wieku 55 lat (25-83) Powyżej 65 r.ż.: 15 (32%) M/K = 21/26 (45%/55%)	LVEF \geq 45%, ECHO lub MUGA; Kolejne badania po dawce skumulowanej równej 240 mg/m ² i co następne 100 mg/m ²	Spadek LVEF \geq 20% od wartości wejściowej (nawet jeśli LVEF pozostaje powyżej 45%) lub spadek o \geq 10%, jeśli LVEF < 45%; Objawy PNS	nie	U 2 chorych (4%) bezobjawowy spadek LVEF o 20% (po 240 mg/m ² i 640 mg/m ² NPDL). Fracja wyrzutowa wróciła do normy po 2 i 6 miesiącach.
Luminari 2009	N = 72 Mediana wieku 72 (61-83) Powyżej 70: 43 (60%) M/K = 32/50 (44%/56%) 38 (53%) miało wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych	LVEF \geq 50%, ECHO 2-D lub MUGA Kolejne badania po 2 cyklach i na koniec leczenia. Średnia LVEF na początku leczenia: 61% (50%-89%)	Spadek LVEF \geq 20% od wartości wejściowej (nawet jeśli LVEF pozostaje powyżej > 50%) lub spadek o \geq 10%, jeśli LVEF < 50%; Objawy PNS	nie	U 15 chorych (21%, 95% CI: 12%-32%) odnotowano AEs kardiologiczne: AF (5), tachykardia (4), ch n.m.s. (1), NS (1); 3 chorych wycofano z badania z powodu: migotania przedsionków, obrzęku płuc, ch n.m.s, u 4 (5.5%) spadek LVEF ; wszystkie AEs wystąpiły najpóźniej po 3 cyklu; średni spadek LVEF w całym badaniu 2,4%
Gimeno 2011	N = 35 Mediana wieku 76 lat (61-88) M/K = 20/15 (43%/57%)	b/d co do metody, ocena przed i po terapii 23 chorych miało LVEF >50%, a 4 < 50%	b/d	tak; brak szczegółowych danych	U 3 chorych (8,5%) wystąpił bezobjawowy spadek LVEF, a u 2 (5,7%) doszło do spadku LVEF i rozwinięcia się objawów PNS (łącznie 14,2%)
Corazzelli 2011	N = 41 Mediana wieku 73 lat (62-82) Powyżej 70 r.ż.: 26 (63%) M/K = 23/18 (56%/44%) Przynajmniej jedna choroba mająca wpływ na serce o średnim lub większym nasileniu, ale nie PNS.	LVEF \geq 45%, ECHO 2-D lub MUGA Kolejne badania przed każdym cyklem leczenia. Mediana LVEF na początku leczenia: 57% (45%-67%)	LVEF < 40% Objawy PNS Inne AE 3-4 stopnia dotyczące serca (arytmie, niedokrwienie m. sercowego,	nie	5 chorych wycofano z powodu toksyczności 3-4 st.: u 3 (7,3%) doszło do spadku LVEF, a u 2 (4,8%) do arytmii. W czasie badania doszło do spadku LVEF od 5 do 10% u 8 pacjentów, a powyżej 10% u 5 kolejnych (łącznie 31,7%) Po rocznej obserwacji 23 z 29 żyjących

			hipotensja, tamponada)		nie miało znaczących zmian w LVEF w stosunku do wartości wejściowych, spadek o 10-15% zanotowano u 6 (z czego 2 <40%).
Leczenie I i kolejnych linii					
Rigacci 2007	N = 21 Mediana wieku: 70 lat (54-76) M/K = 13/8 (62%/38%) Choroby współistniejące mające wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe lub wcześniejsze leczenie antracyklinami ze skumulowaną dawką >500 mg/m ² . 8 (38%) pacjentów otrzymywało wcześniej antracykliny (mediana dawki 518 mg/m ² , zakres: 400-600), pozostali mieli choroby współwystępujące mające wpływ na układ sercowo-naczyniowy	LVEF mierzono w ECHO* Kolejne pomiary po 3 i 6 cyklu leczenia i co 6 miesięcy w czasie obserwacji. Mediana LVEF na początku leczenia: 60% (40%-70%) dla całej populacji, a 52% (40%-65%) dla pacjentów z współistniejącymi chorobami	Spadek LVEF ≥ 20% od wartości wyjściowej	nie	1 pacjent (4,7%) wycofany z badania z powodu rozwinięcia objawów PNS po 1 cyklu. Mediana LVEF po zakończeniu leczenia: 60% (40%-69%) dla całej populacji. Po roku obserwacji brak zmian LVEF.
Visani 2008	N = 20 Mediana wieku: 73 lat (61-82) M/K = 13/7 (65%/35%) Obecność chorób współistniejących	b/d danych o metodzie i częstotliwości pomiarów Mediana LVEF na początku leczenia: 62% (43%-73%)	b/d	nie	U 2 pacjentów (10%) doszło do objawowej niewydolności serca (NYHA III) odpowiednio po 1 i 3 cyklu leczenia, ze spadkiem LVEF o 20%
Orciuolo 2006	N= 16 Mediana wieku: 68 lat (54-78) M/K = 10/6 (62,5%/37,5%)	b/d	b/d	nie	Niezdefiniowana w artykule kardiotoksyczność wystąpiła w 12,5% przypadków , czyli u 2 chorych
Leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV					
Levine	N = 24	LVEF mierzona w ECHO lub	b/d	nie	U 5 chorych (20,8%) doszło do bezobjawowego spadku LVEF o 10%

2004 Badanie nad dawką	Mediana wieku: 43 lat (24-61) M/K = 23/1 (96%/4%)	MUGA Pomiar na początku i na końcu badania			lub więcej (ale wciąż LVEF mieścił się w normie). U 2 parametr ten wrócił do normy
Badania bez danych o linii leczenia					
Dell'Olio 2011	N = 80 Mediana wieku: 70,9 lat (54-83) M/K = 23/57 (28,7%/71,3%)	Brak danych co do metody pomiaru; LVEF mierzono co 3 miesiące od początku terapii Mediana LVEF na początku leczenia: 50,0% (30%-65%)	b/d	nie	Nie odnotowano przypadków kardi toksyczności terapii. Mediana LVEF po 24-miesiącach obserwacji u 55 chorych: 55,0 (50%-60%)
RETROSPEKTYWNE BADANIA OBSERWACYJNE					
Heintel 2009	N = 37 Mediana wieku: 73 lat (37-88) U 16 pacjentów współwystępowały choroby serca.	b/d	b/d	U 16 chorych z zaburzeniami serca mediana BNP wyniosła 938,5 pg/ml (346,7 pg/ml-4845,0 pg/ml), podczas gdy u osób bez zaburzeń mediana wynosiła 187,1 pg (62,9 pg/ml-810,8 pg/ml) [norma: 0 -125 pg/ml]	Nie zarejestrowano kardiologicznych działań niepożądanych. Tylko u 6 chorych podano poziom BNP przed i po leczeniu; był on porównywalny: mediana przed terapią 407,7 pg/ml (62,9 pg/ml-2 098,0 pg/ml), a po terapii 514,3 pg/ml (53,4-1212,0 pg/ml)

*- pomiar wykonywano przy użyciu frakcji skracania lewej komory w prezentacji jednowymiarowej, obecnie ma ona małe znaczenie kliniczne [Kardiologia, podręcznik oparty na zasadach EBM, pod red. M.in. A Szczeklika i m.in. M. Tandery; Medycyna Praktyczna], **LVEF** – ang. left ventricle ejection fraction – frakcja wyrzutowa lewej komory; **ECHO** – echokardiografia; **MUGA** – ang. multiple gated acquisition scan – angiokardiografia radioizotopowa metodą bramkową; **PNS** – przewlekła niewydolność serca; **NPDL** – ntracykliny doksorubicyna liposomalna; **Aes** – ang. adverse ntra – zdarzenia niepożądane; **AF** – ang. atrial fibrillation – migotanie przedsionków; **ch n m.s.** – choroba niedokrwienna mięśnia sercowego; **NS** – niewydolność serca; **NYHA** – ang. NewYork Heart Association – tu: skala objawów niewydolności serca wg Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego; **BNP** – ang. brain natriuretic peptyd – mózgowy peptyd natriuretyczny.

Z przedstawionych w tabeli danych wynika, że spadek LVEF pojawiał się z częstością od 0% do 31,7%, przy czym objawowy spadek frakcji wyrzutowej i rozwinięcie się objawów przewlekłej niewydolności serca obserwowano w od 0% do 10%. Drugim co do częstości obserwowanym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym była **arytmia**.

Neutropenia

Najczęściej raportowanym we włączonych badaniach zdarzeniem niepożądanym była neutropenia. W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania neutropenii, powiązanych z nią stanów klinicznych oraz podawania G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów).

Tab. 22. Neutropenia w badaniach nad NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych

Badanie	Liczba pacjentów	Kryteria oceny toksyczności	Częstość i ciężkość neutropenii	G-CSF	Uwagi
BADANIA KLINICZNE					
Leczenie I linii					
<i>Tulpule 2006</i> Badanie nad dawką	N = 47	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, wersja 2.0	3 st. u 13 (27,7%) 4 st. u 32 (68,1%)	Profilaktycznie tylko przy pierwszym cyklu; następnie tylko wg wskazań	13 hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej u 10 pacjentów, u 2 z nich sepsa w przebiegu neutropenii
<i>Luminari 2009</i>	N = 72	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, nie podano wersji	Ogółem 62% 3-4 st. u 54%	W razie wskazań. Zastosowano u 34 pacjentów (47%) i w przypadku 129 cykli chemioterapii (29%)	U 20% leczonych wystąpiła gorączka neutropeniczna; 1 zgon z powodu sepsy, 2 incydenty zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
<i>Gimeno 2011</i>	N = 35	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, wersja 3.0	3-4 st u 19 (54,2%)	b/d	2 pacjentów zmarło w przebiegu sepsy, 12 (34,2%) hospitalizowano z powodu gorączki neutropenicznej
<i>Corazzelli 2011</i>	N = 41	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, wersja 3.0	Nie podano	Profilaktycznie od d6 do do d10 każdego kursu.	U 1 chorego doszło do rozlanego półpaśca, 2 zgony z powodu sepsy.
Leczenie I i kolejnych linii					
<i>Rigacci 2007</i>	N = 21	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, nie podano wersji	2-3 st. u 9 (43%)	W razie wskazań	-
<i>Visani 2008</i>	N = 20	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, wersja 2.0	3-4 st. w 26% cykli (łącznie liczba cykli 111)	W razie wskazań	Gorączka neutropeniczna w 5% cykli (łącznie liczba cykli 111)
<i>Orciuolo 2006</i>	N= 16	b/d	3-4 st. u 37,5%	W razie wskazań	Zgon z powodu zapalenia płuc podczas chemioterapii.
Leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV					
<i>Levine 2004</i> Badanie	N = 24	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, wersja	3 st. u 3 (12%) 4 st. u 18 (75%)	Nie mógł być podawany jako profilaktyka przy I cyklu; użyty w 69%	Gorączka neutropeniczna u 3 pacjentów (13%), sepsa w przebiegu

nad dawką		2.0		cykli	neutropenii u 2 chorych
Badania bez danych o linii leczenia					
<i>Dell'Olio 2011</i>	N = 80	b/d	Ogółem u 57 (72%) 3-4 st. u 17 (22%)	Jako profilaktyka wtórna	U 20% pacjentów gorączka nieznanego pochodzenia. 1 zgon z powodu zapalenia opon mózgowo- rdzeniowych.
RETROSPEKTYWNE BADANIA OBSERWACYJNE					
<i>Heintel 2009</i>	N = 37	National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria, nie podano wersji	3-4 st. u 22 (59%)	20 pacjentom (54%) podawano G-CSF jako pierwotną lub wtórna profilaktykę przynajmniej w jednym cyklu	-

G-CSF – ang. granulocyte colony stimulation factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; **d6** – dzień szósty

Z zebranych danych wynika, że neutropenia była bardzo częstym zdarzeniem niepożądanym w trakcie stosowania ocenianej interwencji, odsetek występowania neutropenii sięga od 13,6% do 87%, z czego neutropenia 3-4 st. w badaniu *Levine 2004* sięgała 75% (badanie na pacjentach z HIV/AIDS). Częstość występowania gorączki neutropenicznej sięgała niemal 28% w badaniu *Tulpule 2006*.

Zgony i pozostałe zdarzenia niepożądane

Tulpule 2006

Odnotowano 19 zgonów, dla tych pacjentów mediana OS wyniosła 1 rok. Powodem były: progresja chłoniaka (13 pacjentów), rak wątroby (1 chory) oraz nieznaną przyczyną u 5 chorych.

Anemia oraz trombocytopenia 3 lub 4 stopnia wystąpiła odpowiednio u 10 (21,3%) oraz 7 (14,9%) pacjentów. Wśród najczęściej występujących niehematologicznych zdarzeń niepożądanych można wymienić (w nawiasach podano łączny odsetek chorych z danym zdarzeniem o różnym stopniu nasilenia): nudności (76,6%), wymioty (51,1%), zmęczenie (55,4%) oraz gorączkę (51,1%). Powyższe zdarzenia były głównie łagodne lub umiarkowane (1 lub 2 stopnia toksyczności). Zapalenie jamy ustnej wystąpiło u 23% pacjentów i również było o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

Luminari 2009

Wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *Luminari 2009* częstość występowania zgonów podczas mediany obserwacji wynoszącej 31 miesięcy wynosi 18,7%. Najczęstszą ich przyczyną była progresja choroby (10%). 5 pacjentów zmarło w trakcie terapii (2 zapalenia otrzewnej, 1 wirusowe zapalenie żołądka i jelit [niezwiązane z leczeniem], 1 sepsa, 1 obrzęk płuc).

Wszystkich 72 pacjentów doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego, z czego te o nasileniu 3-4 stopnia wystąpiły u 88% pacjentów. Poza wyżej wskazaną neutropenią najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi o 3-4 stopniu toksyczności były: anemia (8%), astenia (5%) i bóle pleców (5%). Ogółem w 41% przypadków odnotowano anemię, a w 14% trombocytopenię. Wśród tych o mniejszym nasileniu występowały: zaparcia (39%), nudności (26%), wymioty (17%), duszność (19%), parestezje (17%), zapalenie jamy ustnej i owrzodzenia jamy ustnej (13%).

Gimeno 2011

W analizowanym próbie klinicznej uczestniczyło 35 pacjentów, z czego 11 pacjentów w analizowanym okresie obserwacji zmarło: 4 osoby z powodu powikłań infekcyjnych w czasie leczenia indukcyjnego, 6 osób z powodu chłoniaka oraz 1 osoba z powodu raka wątrobowokomórkowego. Nie odnotowano zgonów

związanych z zaburzeniami kardiologicznymi. Należy podkreślić, iż 10 z 11 pacjentów, którzy zmarli, miało poziom peptydów natriuretycznych NT-proBNP > 900 pg/ml. U 25,7% pacjentów odnotowano wystąpienie trombocytopenii, a u 20% chorych anemii.

Corazzelli 2011

W czasie 4-letniej obserwacji zmarło 12 pacjentów, z czego 3 w trakcie terapii (2 z powodu sepsy, jeden z nieznanego przyczyny), 6 z powodu nawrotu chłoniaka, 3 z innych przyczyn. W czasie terapii odnotowano 3-4 stopnia działania niepożądane: trombocytopenia u 9 (22%), anemia u 6 (15%), zakażenia u 8 (19%) pacjentów.

Rigacci 2007

3 pacjentów zmarło w czasie obserwacji (mediana 19 miesięcy). U 2 pacjentów wystąpiła trombocytopenia 2 stopnia, u 5 anemia 1-2 stopnia., a u kolejnych 5 infekcje.

Visani 2008

Odnotowano jeden zgon u pacjenta, który najpierw rozwinął gorączkę neutropeniczną po przyjęciu 1 cyklu chemioterapii, a następnie doszło do masywnej zatorowości płucnej. Drugi zgon nastąpił z powodu progresji choroby. U 6% leczonych doszło do wymiotów o 1-2 stopniu.

Orciuolo 2006

Jeden z pacjentów zmarł podczas chemioterapii z powodu zapalenia płuc. Obserwowano następujące zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia: trombocytopenia (31,2%), anemia (6,2%), biegunka (12,5%), neuropatia obwodowa (6,2%), wymioty (6,2%), wysypka (6,2%), gorączka nieznanego pochodzenia (6,2%) i zapalenie płuc (6,2%).

Levine 2004

Podczas okresu obserwacji oceniany punkt końcowy wystąpił u 10 pacjentów (42%). Powodem zgonu były: progresja chłoniaka (2 pacjentów), AIDS (2 pacjentów) oraz niepowodzenie terapii przeciwwirusowej [HIV] (6 chorych). Spośród innych niż neutropenia zdarzeń niepożądanych o 3 stopniu toksyczności występujących najczęściej odnotowano anemię (29%) oraz trombocytopenię (25%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych 1 lub 2 stopnia należały: nudności: 38% (1 stopień), łysienie w stopniu 1 oraz 2 wynoszące kolejno 21% i 29%, zmęczenie: 17% (1 stopień), wymioty: 13% (1 stopień), zapalenie jamy ustnej: 12% (1 stopień).

Dell'Olio 2011

Wśród uczestników badania zanotowano łącznie 15 zgonów (18,7%), z czego 8 (10%) spowodowane było progresją choroby. Jeden chory zmarł z powodu zapalenia opono mózgowo-rdzeniowych, a po 3 z powodu infekcji wirusowej i zaburzeń funkcji nerek/wątroby. Trombocytopenię odnotowano u 10% leczonych (1-2 st.), anemia wystąpiła ogółem u 12 chorych (15%), z czego u 4 (5%) miała 3-4 st. Innymi obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaparcia (26%), biegunka (10%), nudności i wymioty (16%), bóle brzucha (14%), zmiany w jamie ustnej (12%), astenia (30%), zmęczenie (18%), parestezje (10%), ból pleców (8%). Wszystkie te efekty uboczne były o łagodnym nasileniu.

Heintel 2009

Po analizowanym okresie obserwacji wynoszącym 14 miesięcy (mediana follow-up) odnotowano 14 zgonów. W analizowanej populacji 37 pacjentów otrzymujących chemioterapię z udziałem m.in. NPDŁ nie odnotowano wystąpienia żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych. U dwóch pacjentów wystąpiły wynaczynienia skutkujące zapaleniem tkanek miękkich o łagodnym nasileniu, bez obserwowanych większych uszkodzeń.

Opracowania wtórne

Smith 2010

Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczyła wczesnego i późnego ryzyka kardiotoxyczności przy zastosowaniu antracyklin w leczeniu pacjentów z rakiem piersi, rakiem jajnika, chłoniakami, szpiczakiem i mięsakami. Do przeglądu włączono łącznie 55 randomizowanych prób klinicznych, z czego w czterech

badaniach porównywano doksorubicynę liposomalną z konwencjonalną doksorubicyną u kobiet z rakiem piersi oraz u kobiet i mężczyzn ze szpiczakiem mnogim. W populacji biorącej udział w badaniu nad szpiczakiem mnogim czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych były nieobecne. W dwóch z pozostałych badań niektóre kobiety charakteryzowały się nieprawidłową funkcją serca, a w ostatnim przed rozpoczęciem leczenia funkcja serca była prawidłowa, jednakże czynniki ryzyka w postaci wcześniejszej chemioterapii i/lub radioterapii były obecne u niektórych uczestników.

Jedno z kolejnych włączonych do przeglądu badań porównywało doksorubicynę liposomalną z epirubicyną u kobiet z rozsianym rakiem piersi oraz prawidłową pracą serca, aczkolwiek u części uczestniczek występowały czynniki ryzyka w postaci wcześniejszej radiochemioterapii.

W 2 badaniach kardiotoxyczność ujawniła się podczas leczenia lub do roku od zakończenia leczenia, a w 3 pozostałych nie jest pewnym, kiedy wystąpił oceniany punkt końcowy i jest możliwe, że część kardiotoxycznych działań niepożądanych może być sklasyfikowana jako późne, tj. pojawiające się przynajmniej rok od zakończenia terapii.

Doksorubicyna liposomalna w porównaniu z konwencjonalną doksorubicyną istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko klinicznie jawnej kardiotoxyczności (zdefiniowanej jako objawowa zastoinowa niewydolność serca), OR=0,18 (95% CI: 0,08-0,38; $p<0,0001$; $I^2 = 0\%$) oraz subklinicznej kardiotoxyczności (zdefiniowanej jako bezobjawowy spadek LVEF), RR=0,31 (95% CI: 0,20-0,48; $p<0,0001$; $I^2 = 48,50\%$) i jakiegokolwiek kardiotoxyczności (w przypadkach gdy niemożliwe było zakwalifikowanie wyników do poszczególnych grup), RR=0,30 (95% CI: 0,21-0,43; $p<0,0001$; $I^2 = 32,2\%$).

W badaniu porównującym doksorubicynę liposomalną z epirubicyną subkliniczna kardiotoxyczność była nieistotnie statystycznie większa w grupie doksorubicyny: RR=1,15 (95% CI: 0,47-2,84; $p=0,754$), w obu badaniach nie odnotowano przypadków klinicznie jawnej niewydolności serca.

Jednocześnie nie znaleziono dowodów wskazujących na przewagę pomiędzy doksorubicyną liposomalną a konwencjonalną, jeśli chodzi o odpowiedzi na leczenie oraz przeżycia całkowite, podczas gdy przeżycia bez niepowodzenia leczenia i czas wolny od progresji choroby były znacząco dłuższe w przypadku doksorubicyny liposomalnej w porównaniu z epirubicyną, a przeżycie było porównywalne.

6.1.4.2.1. *Inne odnalezione informacje*

W wyniku przeszukiwania strony internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, a także Europejskiej Agencji m.in. Leków nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat ocenianej technologii medycznej.

6.2. Analiza ekonomiczna

W toku wyszukiwania dowodów naukowych analitycy AOTM nie odnaleźli publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

6.2.1. Informacje z dostarczonego raportu

Jak wskazano powyżej, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego dostarczył analizę ekonomiczną dotyczącą rozważanej technologii medycznej. Warto zaznaczyć jest, że celem przedmiotowej analizy jest ocena opłacalności leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej w ramach chemioterapii standardowej. Zatem autorzy analizy rozważają możliwość realizacji zmiany sposobu finansowania – zgodnie z otrzymanym przez AOTM zleceniem Ministra Zdrowia, dotyczy ono przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie m.in. 31e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu jego finansowania. Ponadto, populację docelową zawężono w stosunku do tej ze zlecenia MZ i określono jako pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe ze względu na

fakt, że większość chłoniaków nieziarniczych stanowią chłoniaki wywodzące się z linii B komórek obwodowych. Dodatkowo, na pacjentach cierpiących na chłoniaki B-komórkowe prowadzone były w większości badania nad NPDL w schemacie R-COMP włączone do analizy klinicznej, jest to też populacja, w której badane było zastosowanie doksorubicyny konwencjonalnej w schemacie R-CHOP – komparatora dla NPDL.

6.2.1.1. Metodologia oceny

W dostarczonej analizie ekonomicznej przeprowadzono szacowania kosztów i użyteczności schematu R-COMP (zawierającego doksorubicynę liposomalną niepegylowaną) vs R-CHOP (zawierającego doksorubicynę konwencjonalną) stosowanych w leczeniu pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe (analiza typu CUA – kosztów-użyteczności).

Zauważyć należy, że **wyniki przedstawionej analizy ekonomicznej obciążone są dużym ryzykiem błędu.** Wynika to m.in. z faktu, że brak jest dobrej jakości badań klinicznych nad NPDL, zatem badań z grupą kontrolną, randomizowanych, zaślepionych. W związku z tym, autorzy dostarczonej analizy wartości współczynnika CUR dla NPDL w schemacie R-COMP obliczyli na podstawie dostępnych badań opisanych w analizie klinicznej powyżej, a dla doksorubicyny konwencjonalnej w schemacie R-CHOP na podstawie odrębnych badań wyszukanych oddzielnie, niesystematycznie (co stanowi kolejne ograniczenie analizy) randomizowanych, z grupą kontrolną.

W odniesieniu do zastosowanych parametrów modelu ekonomicznego – prawdopodobieństw poszczególnych zdarzeń, autorzy szacowali je na podstawie wyników badań nad poszczególnymi schematami – w przypadku R-COMP były to badania *Rigacci 2007, Luminari 2010, Visani 2008, Dell Olio 2011* oraz *Heintel 2010*, w odniesieniu do R-CHOP – badanie GELA (*Coiffier 2002, Coiffier 2003, Coiffier 2010, Feugier 2005*) oraz *Meguro 2011, Habermann 2006, Merli 2012*. I tak, dla badań nad NPDL w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu, progresji choroby oraz nawrotu korzystano – z danych dotyczących OS, DFS oraz PFS pochodzących z badań *Luminari 2010* oraz *Dell Olio 2011*, a prawdopodobieństwo całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie oszacowano – z wykorzystaniem średniej ważonej liczebnością populacji z badań oceniających dany punkt końcowy. Jak wykazano w analizie klinicznej, badania nad NPDL odznaczają się niską jakością metodologiczną, ponadto często rekrutowały niewielu pacjentów, a populacje były niejednorodne (m.in. w badaniu *Luminari 2009* rekrutowano pacjentów z DLBCL w celu podania leczenia pierwszoliniowego, w badaniu *Rigacci 2007* włączono pacjentów z DLBCL oraz MCL, którzy leczenie mieli dostać w ramach pierwszej lub kolejnych linii) lub były niejednorodnie prowadzone (m.in. w badaniu *Luminari 2009* wszyscy pacjenci otrzymali 8 cykli R-COMP, w badaniu *Rigacci 2007* chorzy ze zlokalizowanym chłoniakiem otrzymali 4 cykle R-COMP oraz radioterapię, chorzy w III/IV stadium – 6 cykli). Ponadto, badanie *Heintel 2010* nie jest badaniem klinicznym, a obserwacyjnym retrospektywnym, więc o całkowicie odmiennym metodologii niż badanie kliniczne. Zatem szacowania prawdopodobieństw wykorzystanych w modelu dodatkowo cechują się dużym marginesem błędu. Szczegóły odnośnie charakterystyki badań nad NPDL znajdują się w pkt. 6.1.3.

Użyteczności poszczególnych stanów zarówno w odniesieniu do schematu R-COMP, jak i R-CHOP były identyczne i oparte o wyniki pomiarów użyteczności dokonywanych na pacjentach leczonych schematem R-CHOP. Zatem spośród wszystkich parametrów użyteczności modelu ekonomicznego, różnicujące są parametry dotyczące prawdopodobieństw poszczególnych zdarzeń.

Dodatkowo, oprócz współczynników CUR, w analizie ekonomicznej dostarczonej do AOTM przeprowadzono szacowania współczynnika inkrementalnego ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio). W opinii analityków AOTM, przeprowadzenie wiarygodnej analizy kosztów-użyteczności z wyznaczeniem ICUR jest możliwe, gdy w wyniku przeprowadzonych wiarygodnych porównań wykaże się różnice między interwencjami w ich skuteczności i bezpieczeństwie, a w przypadku doksorubicyny liposomalnej i konwencjonalnej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych nie jest możliwe przeprowadzenie jakiegokolwiek porównania w oparciu o dane kliniczne – brak badań nad NPDL z grupą kontrolną (w schemacie R-COMP) wyklucza możliwość przeprowadzenia chociażby porównań pośrednich poprzez wspólną interwencję ze wskazanym komparatorem. Jak wskazują sami autorzy raportów w ograniczeniach swojej analizy, „wykorzystanie danych z odrębnych badań dla porównywanych interwencji wiąże się z brakiem możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, która pokazałaby czy porównywane interwencje istotnie różnią się w

profilu skuteczności i bezpieczeństwa”. To, a także fakt posiadania danych klinicznych dla NPDL o niskiej jakości, znacząco zmniejsza wiarygodność szacowań współczynnika ICUR.

Poniżej podano główne założenia analizy ekonomicznej dostarczonej do AOTM.

Zadeklarowanym przez autorów celem analizy ekonomicznej kosztów-użyteczności jest ocena opłacalności stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej stosowanej w schemacie R-COMP w porównaniu z doksorubicyną konwencjonalną w schemacie R-CHOP w leczeniu pacjentów z B-komórkowym chłoniakiem nieziarniczym, przy czym rozważano stosowanie NPDL w ramach chemioterapii standardowej. Jednostką efektywności były lata życia skorygowane o jakość (QALY), a wynikiem, jak wspomniano powyżej, współczynnik koszty-użyteczność (CUR), dodatkowo skalkulowano również współczynnik ICUR.

Porównywano doksorubicynę liposomalną niepegylowaną, podawaną dożylnie w dawce 50 mg/m² w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu w ramach schematu R-COMP z doksorubicyną podawaną dożylnie w dawce 50 mg/m² w pierwszym dniu każdego 3-tygodniowego cyklu w ramach schematu R-CHOP. Innymi słowy, rozważano przypadek zastąpienia w schemacie R-CHOP doksorubicyny konwencjonalnej jej liposomalną niepegylowaną postacią. Dawka NPDL jest zgodna z dawkami stosowanymi w ramach większości przedstawionych powyżej badań, dawka doksorubicyny konwencjonalnej jest zgodna z wytycznymi leczenia chłoniaków nieziarniczych.

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia). Perspektywa świadczeniobiorcy nie została uwzględniona, gdyż finansowanie świadczenia w ramach chemioterapii oznacza, że pacjent nie ponosi kosztów. Horyzont czasowy ustalono jako dożywotni, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodnie z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii (oszacowanym na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej). Przyjęto stopę dyskontową w wysokości 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów. W analizie ograniczono się do kosztów bezpośrednich medycznych, uwzględniając następujące ich kategorie:

- koszty chemioterapeutyków (schemat R-COMP, schemat R-CHOP);
- koszty podania chemioterapii;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
- koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych (hematologiczne i kardiologiczne);
- koszty związane z przeszczepem szpiku;
- koszty leczenia paliatywnego (radioterapia paliatywna);
- koszty opieki paliatywnej.

Wyceny monetarnej omawianych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

Autorzy analizy ekonomicznej w celu wyznaczenia kosztów jednostkowych doksorubicyny liposomalnej stosowanej w leczeniu chłoniaków nieziarniczych korzystali z informacji zawartych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W obwieszczeniu tym znajduje się cena produktu leczniczego Myocet, ale podawanego zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi – w leczeniu raka piersi/sutka, czyli w kodzie ICD10 C50. Sugeruje to zatem, że autorzy analizy założyli, że w sytuacji zmiany sposobu finansowania NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych – wskazaniu pozarejestracyjnym – z TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” na chemioterapię standardową, jej koszt jednostkowy nie będzie się różnił od kosztu jednostkowego we wskazaniu rejestracyjnym.

Przyjęto ponadto, że podanie schematów R-CHOP oraz R-COMP odbywa się w ramach świadczenia ‘hospitalizacja hematologiczna u dorosłych’. W rzeczywistości rytuksymab uwzględniony w obu schematach podawany jest pacjentom zgodnie z zapisami TPZ/PL „Leczenie chłoniaków złośliwych’. Program wymaga podawania leku w ramach ‘hospitalizacji związanej z wykonaniem programu’, ‘hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu’ lub ‘przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu’ w zależności od sytuacji (konieczność hospitalizacji dłuższej lub jednodniowej lub możliwość przyjęcia pacjenta tylko w trybie ambulatoryjnym) i ich wyceny punktowe są

inne niż wycena punktowa 'hospitalizacji hematologicznej u dorosłych'. Jednak, ze względu na fakt, że koszty podania obu schematów są takie same, błąd ten nie wpływa na różnice kosztowe między nimi.

W analizie wykorzystany został model Markowa sporządzony z wykorzystaniem programu TreeAge Pro 2009. Technika modelowania została wykorzystana ze względu na potrzebę ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej. Strukturę i parametry modelu przyjęto w oparciu o dane z badań klinicznych wspomnianych powyżej, dane o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinię eksperta medycznego. W modelu wyróżniono cztery stany zdrowotne: „stan wyjściowy”, „odpowiedź na leczenie”, „progresja choroby” oraz „zgon”.

W „stanie wyjściowym” znajdowali się pacjenci z NHL z komórek B poddani immunochemioterapii za pomocą schematu R-COMP lub R-CHOP. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii, progresji choroby lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do stanów „stan wyjściowy”, „odpowiedź na leczenie”, „progresja choroby”, „zgon”.

W stanie „odpowiedź na leczenie” znajdowali się pacjenci z NHL z komórek B, u których wystąpiło powodzenie terapii i znajdowali się w remisji choroby. Pacjenci pozostają w tym stanie do czasu wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do stanów „progresja choroby”, „zgon”.

Do stanu „progresja choroby” pacjenci trafiają po wystąpieniu progresji lub nawrotu choroby. Po zakończeniu cyklu możliwe są przejścia do stanów „progresja choroby” lub „zgon”.

„Zgon” jest stanem absorbującym.

Założenia modelu:

- w analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych. Mediana wieku pacjentów rozpoczynających leczenie, oszacowana na podstawie średniej ważonej danych z badań klinicznych, na których oparto analizę ekonomiczną, wynosiła 69 lat. Horyzont czasowy analizy został ustalony na 31 lat, zakładając modelowanie stanu zdrowia pacjentów do granicy 100 lat.
- długość pojedynczego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 3 tygodni, za wyjątkiem pierwszych dwóch cykli, które ustalono na poziomie 9 tygodni – 3 cykle leczenia, po których pacjent kontynuuje leczenie w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz w przypadku wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie oraz braku zgonu lub progresji choroby. Jest to okres równy cyklom chemioterapii oraz jest on zgodny z okresem oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii w badaniach włączonych do analizy ekonomicznej.
- polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty schematów (R-COMP, R-CHOP), koszty podania terapii, koszty monitorowania, koszty leków dodatkowych (przeciwwymiotnych), koszty leczenia ciężkich hematologicznych i kardiologicznych działań niepożądanych, koszty terapii kolejnej linii (po nawrocie lub progresji choroby) oraz koszty opieki terminalnej.
- do oszacowania kosztów doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej oraz pozostałych leków w schemacie R-COMP wykorzystano medianę podawania leków zaczerpniętą z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej, która uwzględnia przerwanie leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, progresji choroby oraz zgonu. Analogiczne założenia poczyniono przy kalkulacji kosztu leczenia schematem R-CHOP. Medianę założono na poziomie 6 cykli.
- pacjenci w dowolnym stanie modelu (poza stanem 'zgon', który jest stanem pochłaniającym) narażeni są na ryzyko progresji.
- zgodnie z danymi z badań klinicznych pacjenci w stanie 'odpowiedź na leczenie' narażeni są na ryzyko nawrotu.
- zgodnie z opinią eksperta klinicznego schematy leczenia po nawrocie choroby (po uprzednio osiągniętej odpowiedzi na leczenie) oraz po progresji choroby nie różnią się.
- nie ma możliwości przejścia ze stanu progresja do stanu odpowiedź na leczenie. Jest to pewne uproszczenie, jednakże jest ono zgodne z opinią eksperta medycznego, który twierdzi, iż pacjenci po wystąpieniu progresji mają słabe rokowania.

- prawdopodobieństwa przejść ze stanu 'progresja choroby' oszacowano dla trzytygodniowych cykli. W tym celu wykorzystano dane o PFS.
 - prawdopodobieństwa przejść ze 'stanu wyjściowego' do stanu 'zgon' oszacowano dla trzytygodniowych cykli. W tym celu wykorzystano dane o odsetkach pacjentów, którzy zmarli w czasie leczenia.
 - prawdopodobieństwa przejść ze stanu 'progresja choroby' oraz 'odpowiedź na leczenie' do stanu 'zgon' w ramieniu R-CHOP oraz R-COMP oszacowano dla trzytygodniowych cykli wykorzystując dane o OS.
 - prawdopodobieństwa przejść ze stanu 'odpowiedź na leczenie' do stanu 'progresja' w ramieniu R-CHOP oraz R-COMP oszacowano dla trzytygodniowych cykli wykorzystując dane o DFS.
 - zgodnie z opinią eksperta medycznego założono, że pacjenci stosujący schemat R-CHOP oraz R-COMP monitorowani są w ramach programu terapeutycznego, którym jest objęty rytuksymab do czasu progresji lub zakończenia leczenia oraz zgonu, natomiast później są objęci leczeniem drugiej linii (przeszczep szpiku lub radioterapia paliatywna) lub opieką paliatywną.
 - uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku.
 - uwzględniając fakt, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
 - ze zgonem pacjenta z przyczyn choroby wiążą się koszty opieki terminalnej (uwzględniono koszty opieki na oddziale medycyny paliatywnej/ hospicjum stacjonarnym w ciągu ostatniego tygodnia życia).
- Przeprowadzono także jednokierunkowe analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy skrajnych.

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Powyżej przedstawiono główne uwagi do dostarczonej do AOTM analizy ekonomicznej. Jak stwierdzili sami autorzy, analiza opierała się na wytycznych AOTM (m.in. w kwestii uzasadnienia wyboru komparatora, w zdefiniowaniu strategii analitycznej oraz założeniu wielkości stopy dyskontowej), jednakże nie spełnia wszystkich wymogów wytycznych.

Ograniczenia wskazane przez autorów analizy to:

- analiza efektów zdrowotnych rozważanej w niniejszym opracowaniu interwencji R-COMP opierała się na wynikach badań klinicznych o niskiej wiarygodności (brak randomizacji, brak grupy kontrolnej), zaś analiza efektów zdrowotnych dla komparatora R-CHOP na badaniach randomizowanych z grupą kontrolną. Wykorzystanie danych z odrębnych badań dla porównywanych interwencji wiąże się z brakiem możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, która pokazałaby czy porównywane interwencje istotnie różnią się w profilu skuteczności i bezpieczeństwa. Nie była możliwa do przeprowadzenia analiza statystyczna z uwagi na brak wspólnej grupy kontrolnej, co pociąga za sobą brak możliwości wykazania różnic istotnych statystycznie w rozważanych punktach końcowych.
- włączono badania, w których okres podania leków i okresy obserwacji były zbliżone, jednak nie identyczne. W badaniach dla schematu R-COMP: *Luminari 2010* realizowano 3 cykle, następnie kolejne 5 cykli u pacjentów z CR lub PR; w badaniu *Visani 2008* podano 4-6 cykli; w badaniu *Dell' Olio 2011* pacjenci otrzymali 6 cykli; w badaniu *Heintel 2010* mediana podania NPDL wynosi 5 cykli. Dla schematu R-CHOP: w badaniu *GELA* – 80% pacjentów dostało 8 cykli; w badaniu *Habermann 2006* – 46% otrzymało 6 cykli, 33% 7 lub więcej, 29% 5 lub mniej; w badaniu *Meguro 2011* – mediana liczby cykli wynosi 6,2; w badaniu *Merli 2012* – średnio 6 cykli. Okres obserwacji waha się od 12-36 miesięcy w poszczególnych badaniach dla R-COMP, podczas gdy dla dla schematu R-CHOP wyniósł 24-120 miesięcy.
- włączono badania, w których winkrystyna podawana była w dawce 1,4 mg/m² max. 2 mg w d1 oraz, w których nie było ograniczenia maksymalnej dawki równej 2 mg (*Meguro 2012*) lub podawanoa była w d2 (*Rigacci 2007*). Dawka oraz dni podawania prednizonu różniły się nieco we włączonych badaniach dla schematu R-COMP (100 mg w d1-5 w badaniu *Rigacci 2007*, *Luminari 2010*, *Visani 2008*, *Dell' Olio 2011* vs 100 mg w d1-3 w badaniu *Heintel 2010*), zaś dla schematu R-CHOP: 100 mg/m² w d1-5 w badaniach *Habermann 2006* oraz *Merli 2012* vs 40 mg/m² w d1-5 w badaniu *GELA* vs 50mg/m² w d1-d5 w badaniu

Meguro 2011. Włączono badania, w których rytusymab podawany był w różnych dniach cyklu: *Rigacci 2007* w d1, *Luminari 2010* w d3 w pierwszym cyklu, w następnych cyklach w d1, *Visani 2008* w d8 w pierwszym cyklu, w następnych w d1, *Dell' Olio* w d8 w pierwszym cyklu, w następnym w d1, w badaniach dla R-CHOP rytuksymab podawano w d1.

- we włączonych do analizy badaniach grupy badane różniły się nieznacznie pod względem liczby osób z zaawansowanym stadium choroby: w badaniach dla R-COMP IV stopień chłoniaka występował u 43-65%, zaś w grupie R-CHOP – 49-66%.

- ze względu na wyżej wymienione powody (różnice w schematach dawkowania oraz liczbie cykli chemioterapii) łączenie wyników badań włączonych do analizy w zakresie punktów końcowych CR, PR oraz AE obarczone jest dużym błędem (...).

- włączone badania kliniczne odnosiły się do populacji osób starszych, średnia ważona liczebnością populacji mediana wieku wynosiła 69 lat, co nie odzwierciedla w pełni populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, leczonych porównywanymi schematami; warto podkreślić, że ponad połowa chorych w chwili rozpoznania ma min. 60 lat, co uzasadnia fakt wyboru takiej populacji do badań.

- dodatkowe ograniczenie analizy może wynikać ze sposobu szacowania kosztów działań niepożądanych. W analizie założono, że występują one niezależnie. W rzeczywistości więcej niż dwa lub więcej działań niepożądanych może wystąpić równocześnie. W związku z tym, że niejednokrotnie wymagają one zastosowania tych samych procedur medycznych, które będą wykonywane w tym samym czasie, koszty leczenia działań niepożądanych mogą być przeszacowane.

- w analizie podstawowej możliwe było jedynie skalkulowanie współczynników CUR dla porównywanych interwencji co może nieco ograniczać proces decyzyjny w odniesieniu do refundacji ocenianej interwencji. Pokazana dodatkowo wartość współczynnika ICUR należy traktować z dużą rezerwą ze względu na brak przeprowadzonej uprzednio analizy statystycznej dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa R-COMP vs R-CHOP.

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

Poniżej przedstawiono główne wyniki analizy ekonomicznej dostarczonej do AOTM – wyniki analizy podstawowej.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie kosztów i konsekwencji.

Tab. 23. Zestawienie kosztów i konsekwencji R-COMP vs R-CHOP

Parametr	R-COMP	R-CHOP
Efekt (QALY)		
QUALY w ‘stanie wyjściowym’	0,19	0,19
QUALY w stanie „odpowiedź na leczenie”	0,48	0,51
QUALY w stanie „progresja choroby”	3,63	3,09
Suma efektów	4,30	3,79
Koszty – perspektywa NFZ (PLN)		
koszty chemioterapeutyków	74 322, 16	51 477,53
koszty leczenia przeciwwymiotnego	72, 50	72, 63
koszty podania chemioterapii	7 480, 49	7 493, 67

koszty monitorowania leczenia	1 035, 76	1 037, 58
koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych	1 307, 39	2 101, 83
koszty leczenia progresji i nawrotu choroby	28 359, 06	27 904, 07
koszty opieki paliatywnej	1 452, 35	1 477, 95
Suma kosztów	114 029,72	91 565,26

Jak widać powyżej, główne różnice w kosztach generuje cena doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej vs konwencjonalnej – koszty schematu R-COMP są o ok. 23 tyś. PLN większe niż koszty schematu R-CHOP. Ponadto, stwierdzono, że koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych są o ok. 800 PLN niższe przy stosowaniu schematu R-COMP w porównaniu do schematu R-CHOP.

Tabela poniżej przedstawia współczynniki kosztów-użyteczności w dożywonim horyzoncie analizy dla R-COMP oraz R-CHOP.

Tab. 24. Współczynniki kosztów-użyteczności w dożywonim horyzoncie analizy dla R-COMP oraz R-CHOP

Strategia leczenia	R-COMP	R-CHOP
Koszt leczenia (PLN)	114 029,72	91 565,26
Efekt (QUALY)	4,30	3,79
Współczynnik koszty-użyteczności – CUR (PLN/QUALY)	26 513, 88	24 133,13

Skalkulowany dodatkowo współczynnik ICUR wynosi 44 345, 16 PLN/QUALY (zastosowanie R-COMP zamiast R-CHOP).

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ można wywnioskować, że o sfinansowanie leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej w ramach „**Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej**” wnioskowało w 2010 r. 31 osób (44 wnioski), a zgody otrzymało 19 osób (27 zgód). Wartość całkowita wydanych zgód wyniosła 1 085 757,74 PLN. W roku 2011, liczba wnioskujących wynosiła 14 osób (21 wniosków) i tyle też wyniosła liczba zgód (14 osób, 21 zgód). Wartość całkowita wydanych zgód wyniosła 1 418 584,80 PLN. W 2009 r. brak było wniosków o sfinansowanie ze środków publicznych leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem rozważanej substancji czynnej.

Bazując na tych danych można założyć, że średnio **16 pacjentów** było leczonych rocznie w ramach w/w TPZ/PL, a średnia wartość świadczeń wyniosła **1 252 171, 27 PLN rocznie**. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „**podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych**” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie **oszczędności roczne ok. 1, 25 miliona PLN dla budżetu NFZ**.

Należy przy tym pamiętać, że powyższe **szacowania kosztów** w rozpatrywanej sytuacji **mogą być obciążone błędem** – ze względu na specyfikę zasad TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” możliwe jest, że terapia jednego pacjenta mogła być rozliczana w dwóch latach, nie jest wiadome także, na jakich etapach choroby, w jakich schematach lek był podawany i jakie były tego konsekwencje finansowe w ramach lub wykraczające poza rozpatrywany TPZ/PL (m.in. pacjent przyjął NPDL zamiast innej interwencji). Ponadto, zgodnie z obowiązującymi zasadami raportowania przez

świadczeniodawców do NFZ wykonanych świadczeń, podmioty te mogą wprowadzić zmiany w przekazane dane do 5 lat po ich sprawozdaniu.

6.3.1. Informacje z dostarczonego raportu

Jak wskazano powyżej, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego dostarczył do AOTM analizę, w której szacowana jest populacja pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi kwalifikujących się do leczenia doksorubicyną liposomalną niepegylowaną. Nie jest to zatem pełna analiza wpływu na budżet płatnika – nie zawiera szacowania kosztów. Ponadto, z jej zapisów można wywnioskować, że autorzy, w ślad za zapisami analizy ekonomicznej, rozważają możliwość zmiany sposobu finansowania produktu leczniczego Myocet i wprowadzenia go w rutynową praktykę leczenia chłoniaków nieziarniczych kwalifikujących się do leczenia NPDL (chemioterapia standardowa).

6.3.1.1. Metodologia oceny

Populacje docelową pacjentów z NHL kwalifikujących się do leczenia NPDL autorzy dostarczonego dokumentu oszacowali na podstawie danych dostarczonych przez producenta leku oraz eksperta medycznego, który opierał się również na danych Polskiego Towarzystwa Patologów oraz Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków. Populacje tą przedstawiono jako ogólną populację pacjentów z NHL, a także wyszczególniono populację z DLBCL.

Autorzy analizy podają, że szacowana liczba pacjentów cierpiących na NHL i leczonych schematem R-CHOP (z zastosowaniem doksorubicyny konwencjonalnej, czyli komparatora dla NPDL) wynosiła 1600-1730 osób w 2011 roku i byli to pacjenci leczeni w ramach TPZ/PL „Leczenie chłoniaków złośliwych”, w którym to programie refundowane jest podawanie rytuksymabu w leczeniu chłoniaków nieziarniczych grudekowych i rozlanych. Są to dane dość zbieżne z danymi dla lat wcześniejszych, przekazanymi z NFZ do AOTM (patrz pkt 2.2.2.).

Następnie, na podstawie opinii eksperta klinicznego wskazano, że szacowany procent populacji z NHL leczonych immunochemioterapią przy użyciu schemtu R-CHOP/CHOP kwalifikujących się do przejścia na NPDL wynosi ok. 11% - jest to odsetek pacjentów, u których w wyniku leczenia antracyklinami i przy średniej obserwacji wynoszącej 3 lata, stwierdzano klinicznie istotną niewydolność krążenia (dane z retrospektywnej oceny kardi toksyczności antracyklin na podstawie 648 chorych z chłoniakami, przeprowadzonej przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków).

6.3.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Nie dotyczy – przedstawiony raport nie jest analizą wpływu na budżet.

6.3.1.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – szacowania populacji

Szacowania rocznej liczby populacji docelowej pacjentów z NHL dla lat 2012 – 2016 przedstawia tabela poniżej (zgodnie z wynikami analizy dostarczonej do AOTM).

Tab. 25. Szacowana roczna liczba populacji docelowej pacjentów z NHL dla lat 2012 – 2016 w Polsce

Rok	Minimalna populacja z NHL	Optymalna populacja z NHL	Maksymalna populacja z NHL
Populacja z NHL leczona immunochemioterapią z wykorzystaniem produktu leczniczego Myocet			
2012	92	195	253
2013	94	200	258
2014	95	205	264
2015	97	210	270

2016	98	216	276
Populacja z DLBCL leczona immunochemioterapią z wykorzystaniem produktu leczniczego Myocet			
2012	66	137	182
2013	66	140	182
2014	68	144	186
2015	69	148	190
2016	70	152	195

Zgodnie z wyliczeniami autorów dostarczonej analizy, optymalna szacowana populacja z NHL leczona immunochemioterapią z wykorzystaniem produktu leczniczego Myocet w latach 2012 do 2016 będzie wzrastać od 195 do 216 pacjentów, natomiast optymalna populacja z DLBCL w tych samych latach będzie wzrastać od 137 do 152 osób.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W tabeli poniżej przedstawiono przesłanki dotyczące finansowania ocenianej technologii medycznej zgodnie ze stanowiskami eksperckimi.

Tab. 26. Przesłanki finansowania zgodnie ze stanowiskami eksperckimi

	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
	<p>Niepegylowana doksorubicyna liposomalna (NPDL) może być zastosowana zamiast doksorubicyny w ramach programów chemioterapii standardowej w leczeniu chorych na chłoniaki obciążonych nadmiernym ryzykiem powikłań dotyczących serca: zaawansowany wiek, nadciśnienie, cukrzyca i inne choroby współistniejące, które powodują, że większość chorych z grupy ryzyka nie otrzymuje optymalnego leczenia lub u chorych, którzy otrzymali maksymalną uznaną dawkę antracyklin i nadal wymagają chemioterapii.</p> <p>- Wg licznych publikowanych badań fazy II, skuteczność chemioterapii wielolekowej z zastosowaniem NPDL zamiast doksorubicyny u chorych o podwyższonym ryzyku kardiotoxyczności jest najprawdopodobniej porównywalna do skuteczności leczenia standardowego w porównywalnych grupach wiekowych chorych bez czynników ryzyka kardiotoxyczności.</p> <p>- Skojarzenie NPDL z rytuksymabem jest dobrze tolerowane</p>	<p>Nie znajduje argumentów przeciwnych.</p>
	<p>Doksorubicyna stanowi jeden z podstawowych składników wielolekowych schematów chemioterapii chłoniaków złośliwych – CHOP – schemat najczęściej stosowany. U dużej grupy chorych współistnieją schorzenia układu krążenia, wówczas zastosowanie antracykliny może spowodować nasilenie objawów i powikłań chemioterapii, redukcja dawek leku zmniejsza skuteczność terapii chłoniaka, może wpływać na OS, PFS. Zastosowanie postaci liposomalnej doksorubicyny, o udowodnionej mniejszej kardiotoxyczności leku – umożliwi leczenie z mniejszym ryzykiem powikłań kardiologicznych; podanie leku w dawkach pełnych, rekomendowanych do danego schematu, ma istotne znaczenie w uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi na leczenie.</p>	<p>-</p>
	<p>Leczenie chłoniaków złośliwych z komórek B wymaga leczenia systemowego, najczęściej opartego na schemacie R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doksorubicyna, wincrystyna, prednison). Podawanie doksorubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na doksorubicynie według dostępnego piśmiennictwa łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia doksorubicyną konwencjonalną (m.in. przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, według aktualnych doniesień i własnych doświadczeń klinicznych umożliwia uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Stosowanie terapii liposomalnej powinno być postępowaniem z wyboru w przypadkach klinicznego współistnienia przeciwwskazań kardiologicznych dla stosowania postaci konwencjonalnej doksorubicyny</p>	<p>Powinna być</p>

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy zlecenia Ministra Zdrowia odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu jego finansowania w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego **podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych**. Ostateczny termin wydania rekomendacji Minister Zdrowia wyznaczył na koniec października 2012 r.

Raport częściowo oparto na materiałach przesłanych przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego zawierających analizę efektywności klinicznej, analizę ekonomiczną oraz oszacowanie populacji pacjentów z NHL.

Obecnie, zgodnie z ChPL, **Myocet** w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami. W leczeniu chłoniaków nieziarniczych finansowanie może odbywać się w ramach TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zastosowanie *off-label*).

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek. Przebieg kliniczny chłoniaków nieziarniczych może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące lub tygodnie).

Klasyfikacja nieziarniczych nowotworów układu chłonnego wg WHO (wersja z 2008r.) przyjmuje za podstawę diagnostyczną kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne i obraz kliniczny choroby. Uwzględnia także stopień dojrzałości komórki dającej początek rozrostowi nowotworowemu. W związku z tym klasyfikacja ta wskazuje na następujące kategorie chłoniaków nieziarniczych:

I. nowotwory z komórek B

I-1. Nowotwór komórki prekursorowej linii B

I-2. Nowotwory dojrzałych komórek linii B, w tym chłoniak grudkowy i **chłoniak rozlany wielkokomórkowy linii B**

II. nowotwory z komórek linii T i NK

Analiza kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach medycznych nie wyszukano badań porównawczych III fazy z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej niepegyłowanej (NPDŁ) u chorych na chłoniaki nieziarnicze. Odnaleziono jedynie badania jednoramienne I/II fazy i wobec braku dowodów wyższej jakości wyniki tych badań zostały przedstawione w raporcie.

Ostatecznie, do analizy klinicznej włączono 9 jednoramiennych badań klinicznych I/II fazy (*Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011, Rigacci 2007, Visani 2008, Orciuolo 2009, Levine 2004, Dell'Olio 2011*), dodatkowo odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne (*Heintel 2009*).

Badania *Tulpule 2006, Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011* oceniało terapię NPDŁ w schemacie CHOP /cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon/ (*Tulpule 2006*) lub R-CHOP /rituximab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon/ (*Luminari 2009, Gimeno 2011, Corazzelli 2011*) w populacji chorych z nowozdiagnozowanym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) (*Luminari 2009, Corazzelli 2011*) lub nowozdiagnozowanym agresywnym chłoniakiem nieziarniczym (*Tulpule 2006, Gimeno 2011*).

Badania *Rigacci 2007*, *Visani 2008*, *Orciuolo 2009* badały efektywność NPDL jako leczenia I lub następnych linii: w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakami B-komórkowymi (*Rigacci 2007*, *Visani 2008*) oraz w połączeniu z rituximabem, fludarabiną i bortezomibem u chorych z opornym lub nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (*Orciuolo 2009*).

Badanie *Levine 2004* oceniało leczenie skojarzone niepegylowaną doksorubicyną liposomalną jako leczenia I linii u chorych nosicieli wirusa HIV z agresywnym chłoniakiem nieziarniczym.

Badanie *Dell'Olio 2011* oceniało NPDL w schemacie R-CHOP u chorych z chłoniakiem rozlanym B-komórkowym. Nie podano, w ramach której linii leczenia podawano ocenianą terapię.

Badanie *Heintel 2009* to retrospektywne badanie obserwacyjne, w którym oceniano terapię skojarzoną niepegylowaną doksorubicyną liposomalną u chorych z NHL, którzy byli zdyskwalifikowani do otrzymywania konwencjonalnej doksorubicyny.

Przy ocenie włączonych do analizy badań klinicznych należy zwrócić uwagę na podstawowe ograniczenie, jakim jest fakt, że badania te są badaniami nieporównawczymi, jednoramiennymi, a więc nie można na ich podstawie jednoznacznie zinterpretować efektywności klinicznej ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu. Poza tym, w toku prowadzenia oceny dostępnych dowodów analitycy AOTM zidentyfikowali inne ich ograniczenia, m.in.: mało liczne populacje włączone do badań – od kilkunastu do maksymalnie około 80 osób, dość krótki termin obserwacji/follow-up w poszczególnych badaniach, np. do maksymalnie ok. 3 lat w badaniach oceniających zastosowanie NPDL w pierwszej linii leczenia, niejednorodne populacje w poszczególnych badaniach i pomiędzy badaniami.

Skuteczność

Poniżej podano wyniki dla całkowitego przeżycia (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz odpowiedzi na leczenie (o ile były raportowane) w rozbiciu na badania w zależności od etapu leczenia.

Leczenie I linii

OS: w badaniu *Tulpule 2006* oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano 2-letni i 3-letni OS w wysokości odpowiednio 65% i 59%. Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały 1-roczy OS równy 74%, 2-letni OS – 70% (*Gimeno 2011*), 3-letni OS – 72% (*Luminari 2009*), 4-letni OS – 67% (*Corazzelli 2011*).

PFS: wśród pacjentów badania *Luminari 2009* stosujących chemioterapię R-CHOP z NPDL przeżycie wolne od progresji choroby podczas 3-letniego okresu obserwacji wyniosło 69% (95% CI: 56%-79%).

W badaniu *Corazzelli 2011* przeżycie wolne od progresji choroby podczas 4-letniego okresu obserwacji wyniosło 77% (95% CI: 64%-91%). W badaniu *Gimeno 2011* 1-roczy wskaźnik PFS wyniósł 68% (95% CI: 52%-83%), a 2-letni 58% (95% CI: 40%-76%).

Odpowiedź na leczenie: w badaniu *Tulpule 2006* oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie CHOP wykazano CR w wysokości 67%, a PR – 15%, zatem OR wyniósł 82%, a RD $\geq 27,7$ miesięcy. Badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 57% a 69% (badania odpowiednio *Luminari 2009* i *Corazzelli 2011*), PR między 5% a 17% (badania odpowiednio *Corazzelli 2011* i *Gimeno 2011*). OR wyniósł od 71% w badaniu *Luminari 2009* do 73% w badaniu *Corazzelli 2011*.

Leczenie I i kolejnych linii

OS: Wykazano 76% OS dla mediany follow-up równej 1,6 roku (*Rigacci 2007*) i 90% dla mediany follow-up 2-letniej (*Visani 2008*).

Odpowiedź na leczenie: badania oceniające zastosowanie NPDL w schemacie R-CHOP wykazały CR między 65% a 76% (badania odpowiednio *Visani 2008* i *Rigacci 2007*), PR między 14% a 25% (badania odpowiednio *Rigacci 2007* i *Visani 2008*). OR wyniósł 90% w obu badaniach. W badaniu oceniającym zastosowanie NPDL w schemacie R-FVM wykazano CR w wysokości 60%, PR – ok. 13%, zatem OR wyniósł ok. 73%.

Leczenie I linii u nosicieli wirusa HIV (*Levine 2004*)

OS: w momencie prowadzenia analizy dane dotyczące mediany OS nie zostały osiągnięte. Roczny i 2-letni OS i wyniósł odpowiednio 58% i 38%.

Odpowiedź na leczenie: spośród uczestników badania leczonych NPDL w schemacie R-CHOP 18 (75%) chorych uzyskało CR, a trzech PR (13%, zatem OR=88%). Mediana czasu trwania CR wyniosła 15,6

miesiący (zakres 1,7 do 43,5+ miesięcy). Nawrót chłoniaka zaobserwowano u 4 chorych, a progresja choroby nastąpiła u wszystkich trzech pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią częściową.

Brak danych na temat linii leczenia (*Dell'Olio 2011*)

OS: mediana okresu obserwacji nie została osiągnięta. OS dla 12 miesięcy wynosił 93,5%, a dla 24 miesięcy 87,3% (brak danych o CI w obu przypadkach).

Odpowiedź na leczenie: spośród uczestników badania 63 chorych, to jest 79%, uzyskało CR, 11 chorych (13,7%) miało PR. Trzech chorych (3,7%) w wyniku leczenia uzyskało odpowiedź mniejszą niż częściową, a u trzech następnych (3,7%) doszło do nawrotu.

Retrospektywne badanie obserwacyjne (*Heintel 2009*)

Odpowiedź na leczenie: w badaniu CR uzyskano ogółem u 23 pacjentów (63%), PR u 7 (20%), SD u 1 (3%), PD u 6 (16%), OR wyniósł 83%.

Bezpieczeństwo

Kardiotoksyczność: spadek LVEF pojawiał się z częstością od 0% do 31,7%, przy czym objawowy spadek frakcji wyrzutowej i rozwinięcie się objawów przewlekłej niewydolności serca obserwowano w od 0% do 10%. Drugim co do częstości obserwowanym kardiologicznym zdarzeniem niepożądanym była arytmia.

Neutropenia: najczęściej raportowanym we włączonych badaniach zdarzeniem niepożądanym była neutropenia. Odsetek występowania neutropenii sięga od 13,6% do 87%, z czego neutropenia 3-4 st. w badaniu *Levine 2004* sięgała 75%. Częstość występowania gorączki neutropenicznej sięgała niemal 28% w badaniu *Tulpule 2006*.

Poza w/w zdarzeniami niepożądanymi często wymieniano: trombocytopenie, anemię, nudności, wymioty, zmęczenie.

Analiza ekonomiczna

W toku wyszukiwania dowodów naukowych analitycy AOTM nie odnaleźli publikacji oceniających pod względem ekonomicznym zastosowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

Celem analizy ekonomicznej dostarczonej przez przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego jest ocena opłacalności leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem doksorubicyny liposomalnej w ramach chemioterapii standardowej. Zatem autorzy analizy rozważają możliwość realizacji zmiany sposobu finansowania. Ponadto, populacje docelową zawężono w stosunku do tej ze zlecenia MZ i określono jako pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe.

Przeprowadzono szacowania kosztów i użyteczności schemtu R-COMP (zawierającego doksorubicynę liposomalną niepegylowaną) vs R-CHOP (zawierającego doksorubicynę konwencjonalną) stosowanych w leczeniu pacjentów chorujących na chłoniaki nieziarnicze B-komórkowe. Zauważyć należy, że **wyniki przedstawionej analizy obciążone są dużym ryzykiem błędu**. Wynika to m.in. z faktu, że brak jest dobrej jakości badań klinicznych nad NPDL, zatem badań z grupą kontrolną, randomizowanych, zaślepionych. W związku z tym, autorzy dostarczonej analizy wartości współczynnika CUR dla NPDL w schemacie R-COMP obliczyli na podstawie dostępnych badań opisanych w analizie klinicznej, a dla doksorubicyny konwencjonalnej w schemacie R-CHOP na podstawie odrębnych badań wyszukanych oddzielnie, niesystematycznie (co stanowi kolejne ograniczenie analizy) randomizowanych, z grupą kontrolną.

W analizie przyjęto perspektywę NFZ. Horyzont czasowy ustalono jako dożywotni, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych. Autorzy analizy założyli, że w sytuacji zmiany sposobu finansowania NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych – wskazaniu pozarejestacyjnym – z TPZ/PL „Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” na chemioterapię standardową, jej koszt jednostkowy nie będzie się różnił od kosztu jednostkowego we wskazaniu rejestacyjnym.

Wyniki: współczynniki kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie analizy dla R-COMP wyniósł ok. 26 tys PLN, zaś dla R-CHOP ok. 24 tys PLN. Skalkulowany dodatkowo współczynnik ICUR wynosi ok. 44 tys. PLN/QUALY (zastosowanie R-COMP zamiast R-CHOP).

Oszacowanie populacji

Zgodnie z wyliczeniami autorów dostarczonej analizy, optymalna szacowana populacja z NHL leczona immunochemioterapią z wykorzystaniem produktu leczniczego Myocet w latach 2012 do 2016 będzie

wzrastać od 195 do 216 pacjentów, natomiast optymalna populacja z DLBCL w tych samych latach będzie wzrastać od 137 do 152 osób (założono finansowanie technologii w ramach chemioterapii standardowej).

Dane z NFZ

Na podstawie dostępnych danych liczbowych z DGL NFZ można wywnioskować, że o sfinansowanie leczenia chłoniaków nieziarniczych z zastosowaniem Myocet w ramach „**Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej**” wnioskowało w 2010 r. 31 osób (44 wnioski), a zgody otrzymało 19 osób (27 zgód). Wartość całkowita wydanych zgód wyniosła 1 085 757,74 PLN. W roku 2011, liczba wnioskujących wynosiła 14 osób (21 wniosków) i tyle też wynosiła liczba zgód (14 osób, 21 zgód). Wartość całkowita wydanych zgód wyniosła 1 418 584,80 PLN.

Bazując na tych danych można założyć, że średnio **16 pacjentów** było leczonych rocznie w ramach w/w TPZ/PL, a średnia wartość świadczeń wyniosła **1 252 171, 27 PLN rocznie**. Zatem można przypuszczać, że usunięcie świadczenia „podanie doksorubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych” z wykazu świadczeń gwarantowanych przyniesie oszczędności roczne ok. 1, 25 miliona PLN dla budżetu NFZ. Należy przy tym pamiętać, że powyższe szacowania kosztów w rozpatrywanej sytuacji mogą być obciążone błędem.

Rekomendacje

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych na temat zastosowania NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych. Odnaleziona została jedynie rekomendacja International Society for Geriatric Oncology wskazująca, że dostępne badania bez grupy kontrolnej sugerują, że u chorych z chłoniakami nieziarniczymi antracykliny w postaci liposomalnej (dla których maksymalna dawka skumulowana nie jest określona) dają szansę na utrzymanie skuteczności terapii przy obniżonej kardiotoksyczności. Dlatego ich stosowanie jest wskazane u pacjentów, u których konwencjonalna doksorubicyna może być źle tolerowana.

Nie odnaleziono również rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych NPDL w leczeniu chłoniaków nieziarniczych wydanych przez organizacje HTA różnych krajów.

Eksperti

Uzyskano 3 stanowiska eksperckie oraz jedno przedstawiciela [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] Opowiedziano się w nich za finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych.

8. Piśmiennictwo

- ChPL http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000297/WC500031811.pdf
- Myocet
- ChPL http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000089/WC500020180.pdf
- Caelyx
- Krzakowski 2009 Krzakowski M., Herman K., Jassem J. I in., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. część II. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2009.
- Szczeklik 2010 Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- KRN <http://85.128.14.124/krn/>
- Warzocha 2011 Warzocha K. Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków niezziarniczych. Borgis – Postępy Nauk Medycznych 7/2011, s. 567-576.
- Szczygieł 2004 Szczygieł Ł. Chłoniak rozlany z dużych komórek B. Praca pogładowa. Knurów 04.2004.
- Potemski 1999 Potemski P., Płużańska A., Doksorubicyna liposomalna – właściwości i zastosowanie kliniczne, Onkol. Pol. 1999, 2, 2:127-132.
- Brunton 2007 Brunton L.L., Laza J.S., Parkera K.L.: Farmakologia Goodmana & Gilmana. Redakcja naukowa wydania polskiego: Włodzimierz Buczek, Tadeusz F. Krzemiński, Stanisław J. Czuczwar. Wydawnictwo Czelej, przekład wydania jedenastego, 2007.
- Aapro 2010 Aapro M. et al., Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper., Ann Oncol. 2011 Feb;22(2):257-67. Epub 2010 Oct 18., <http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/2/257.full.pdf+html>
- NHL-14 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00575406>

Włączone badania

- Dell’Olio 2011 Dell’Olio M, Scalzulli RP, Sanpaolo G, Nobile M, Mantuano FS, La Sala A, D’Arena G, Miraglia E, Lucania A, Mastrullo L, Nicola C. Non-pegylated liposomal doxorubicin (MyocetR) in patients with poor-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2011 Jul;52(7):1222-9. Epub 2011 May 25
- Luminari 2009 Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJ, Chiappella A, Briones J, Petrini M, Barbato A, Kayitalire L, Federico M. Nonpegylated liposomal doxorubicin (MyocetTM) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. Ann Oncol. 2010 Jul;21(7):1492-9. Epub 2009 Dec 11
- Visani 2008 Visani G, Ferrara F, Alesiani F, Ronconi S, Catarini M, D’adamo F, Guiducci B, Bernardi D, Barulli S, Piccaluga P, Rocchi M, Isidori A. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. Leuk Lymphoma. 2008 Jun;49(6):1081-6.
- Rigacci 2007 Rigacci L, Mappa S, Nassi L, Alterini R, Carrai V, Bernardi F, Bosi A. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with anthracyclines. Hematol Oncol. 2007 Dec;25(4):198-203.
- Tulpule 2006 Tulpule A, Espina BM, Berman N, Buchanan LH, Smith DL, Sherrod A, Dharmapala D, Gee C, Boswell WD, Nathwani BN, Welles L, Levine AM. Phase I/II trial of nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma. 2006 Jul;7(1):59-64.
- Heintel 2009 Heintel D, Skrabs C, Hauswirth A, Eigenberger K, Einberger C, Raderer M, Sperr WR, Knobl P, Mullauer L, Uffmann M, Dieckmann K, Gaiger A, Jager U. Nonpegylated liposomal doxorubicin is highly active in patients with B and T/NK cell lymphomas with cardiac comorbidity or higher age. Ann Hematol. 2010 Feb; 89 (2): 163-9. Epub 2009 Jul 28.
- Gimeno 2011 Gimeno E, Sanchez-Gonzalez B, Alvarez-Larran A, Pedro C, Abella E, Comin J, Saumell S, Garcia-Pallarols F, Gomez M, Besses C, Salar A. Intermediate dose of nonpegylated liposomal doxorubicin combination (R-CmyOP) as first line chemotherapy for frail elderly patients with aggressive lymphoma. Leuk Res. 2011 Mar; 35(3): 358-62. Epub 2010 Aug 12.
- Levine 2004 Levine AM, Tulpule A, Espina B, Sherrod A, Boswell WD, Lieberman RD, Nathwani BN, Welles L. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with standard agents (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) in patients with newly diagnosed AIDS-related non-Hodgkin’s lymphoma: results of therapy and correlates of response. J Clin Oncol. 2004 Jul 1;22(13): 2662-70.
- Orciuolo 2009 Orciuolo E., Buda G, Pelosini M, Petrini M. Fludarabine, Bortezomib, Myocet and rituximab chemotherapy in relapsed and refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2010 Mar;148(5):810-2.

Epub 2009 Nov 16.

Włączone opracowania wtórne

Smith 2010 Smith LA, Cornelius VR, Plummer ChJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010, 10:337.

9. Załączniki

Załącznik 1

Strategia wyszukiwania dowodów naukowych

EmBase_Myocet_Nieziarnicze_29.03.2012

	Searches	Results
1	exp doxorubicin/	97419
2	„doxorubi*” .ti,ab,kw.	26604
3	„Liposom*” .ti,ab,kw.	36975
4	2 and 3	2585
5	1 or 4	97553
6	exp nonhodgkin lymphoma/	86576
7	„nonhodgki*” .ti,ab,kw.	198
8	„non hodgki*” .ti,ab,kw.	30779
9	„non-hodgki*” .ti,ab,kw.	30779
10	7 or 8 or 9	30918
11	„Lympho*” .ti,ab,kw.	444214
12	10 and 11	30847
13	6 or 12	90662
14	5 and 13	15147
15	4 and 13	163

PubMed_Myocet_Nieziarnicze_29.03.2012

Search	Add to builder	Query	Items found
#13	Add	Search (#12) AND #5	82
#14	Add	Search myocet[Title/Abstract]	0
#12	Add	Search (#8) OR #11	78176
#11	Add	Search (#9) AND #10	5576
#10	Add	Search Lympho*[Title/Abstract]	321969
#9	Add	Search ((Non-Hodgk*[Title/Abstract]) OR Non Hodgk*[Title/Abstract]) OR NonHodgk*[Title/Abstract]	27931
#8	Add	Search “Lymphoma, Non-Hodgkin”[Mesh]	75943
#6	Add	Search (#2) OR #5	38804
#5	Add	Search (#3) AND #4	1907
#4	Add	Search Liposom*[Title/Abstract]	34288
#3	Add	Search Doxorubi*[Title/Abstract]	23864
#2	Add	Search „Doxorubicin”[Mesh]	38367

Cochrane_Myocet_Doksyrubicyna_Nieziarnicze_29.03.2012

ID	Search	Hits
#1	<u>MeSH descriptor Doxorubicin explode all trees</u>	3158
#2	<u>(Doxorubi*):ti,ab,kw</u>	4238
#3	<u>(liposom*):ti,ab,kw</u>	667
#4	<u>(#2 AND #3)</u>	207
#5	<u>(#1 OR #4)</u>	3257
#6	<u>MeSH descriptor Lymphoma, Non-Hodgkin explode all trees</u>	1095
#7	<u>(Non-Hodgk*):ti,ab,kw or (Non Hodgk*):ti,ab,kw or (NonHodgk*):ti,ab,kw</u>	1862
#8	<u>(Lympho*):ti,ab,kw</u>	14463
#9	<u>(#7 AND #8)</u>	1823
#10	<u>(#6 OR #9)</u>	2115
#11	<u>(#4 AND #10)</u>	1
#12	<u>(#5 AND #10)</u>	400

Załącznik 2**Lista wykluczonych publikacji na podstawie weryfikacji pełnotekstowej**

Publikacja	Powody wykluczenia
Azim 2010	Metaanaliza porównująca DOX w dawce konwencjonalnej z dawkę zwiększoną, brak info o doksorubicynie liposomalnej
Combs 2006	Brak informacji o interwencji – doksorubicyna liposomalna pegylowana czy niepegylowana
Guo 2011	Brak informacji o interwencji – doksorubicyna liposomalna pegylowana czy niepegylowana
Mangana 2008	Niewłaściwa interwencja – doksorubicyna pegylowana
Macpherson 2009	Niewłaściwa interwencja – doksorubicyna pegylowana
Pfreunds Schuh 2011	Artykuł poglądowy
Rigacci 2006	Opis serii przypadków, bez wskazania metodologii oceny i obserwacji
Visani 2009	Porównanie różnej częstości podawania tego samego zestawu terapeutycznego z doksorubicyną liposomalną
Visani 2010	Porównanie różnej częstości podawania tego samego zestawu terapeutycznego z doksorubicyną liposomalną
Vu 2003	Opis przypadku

10. Aneks

1. [REDACTED]. Analiza efektywności klinicznej liposomalnej dokсорubicyny (Myocet®) stosowanej w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych (NHL). [REDACTED]
2. [REDACTED]. Dokсорubicyna liposomalna niepegyłowana w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych – analiza ekonomiczna oraz oszacowanie populacji pacjentów z NHL. [REDACTED]
[REDACTED]