



IGNORANTIA NOCET

# Poteligeo<sup>®</sup> (mogamulizumab) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym i zespołem Sézary'ego

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Swixx BioPharma Sp. z o.o.

Warszawa, 15.12.2023 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 15.12.2023 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.42.2023.10.KD. Pierwotnie analiza została zakończona 14.07.2023 r.

| Autorzy    | Wykonywane zadania   |
|------------|--|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>  |
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis wyboru komparatorów;</li> <li>• Opis interwencji;</li> <li>• Opis komparatorów.</li> </ul> |
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Opis interwencji;</li> <li>• Opis komparatorów.</li> </ul>  |
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis interwencji;</li> <li>• Opis komparatorów</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>  |

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

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Swixx BioPharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Streszczenie .....</b>  | <b>9</b>  |
| <b>1. Cel analizy.....</b>   | <b>12</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>  | <b>12</b> |
| <b>3. Problem zdrowotny .....</b>                                      | <b>14</b> |
| 3.1. Populacja docelowa .....  | 14        |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja .....                                    | 14        |
| 3.3. Etiologia i patogenezę.....                                       | 16        |
| 3.3.1. CTCL .....  | 16        |
| 3.3.2. Ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego .....                 | 19        |
| 3.4. Czynniki ryzyka .....   | 20        |
| 3.5. Rozpoznawanie.....  | 20        |
| 3.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie ..... | 26        |
| 3.6.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....                      | 26        |
| 3.6.2. Progresja choroby .....   | 29        |
| 3.6.3. Rokowanie i powikłania .....                                    | 30        |
| 3.6.4. Monitorowanie postępów choroby .....                            | 32        |
| 3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....                          | 34        |
| 3.7.1. Obciążenie chorobą .....  | 35        |
| 3.8. Aktualne postępowanie medyczne .....                              | 39        |

---

---

|   |           |
|---|-----------|
| 3.8.1. Wytyczne kliniczne .....   | 39        |
| 3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....   | 50        |
| 3.8.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....  | 50        |
| <b>4. Interwencja – mogamulizumab.....</b>  | <b>55</b> |
| 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mogamulizumabu .....   | 58        |
| <b>5. Komparatory .....</b>   | <b>64</b> |
| <b>6. Efekty zdrowotne.....</b>   | <b>84</b> |
| <b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>   | <b>86</b> |
| 7.1. Kierunki analiz – PICOS.....   | 88        |
| <b>8. Załączniki .....</b>  | <b>90</b> |
| 8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ..... | 90        |
| 8.2. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów.....   | 90        |
| 8.3. Wykaz leków refundowanych w ramach chemioterapii [Obwieszczenie MZ] .....  | 92        |
| <b>9. Spis tabel .....</b>  | <b>94</b> |
| <b>10. Spis rysunków .....</b>  | <b>95</b> |
| <b>11. Bibliografia.....</b>  | <b>96</b> |

---

## Indeks skrótów

| Skrót            | Rozwinięcie  |
|------------------|--|
| ADC              | ang. <i>antibody drug conjugate</i> – koniugat przeciwciała i leku   |
| AIHTA            | ang. <i>Austrian Institute for Health Technology Assessment</i> – Austriacki Instytut do Oceny Technologii Medycznych  |
| allo-HSCT        | ang. <i>allo-genic hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych   |
| AOTMiT           | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji   |
| APD              | analiza problemu decyzyjnego   |
| ATC              | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna   |
| AWMSG            | ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych   |
| BAD i U.K. CLG   | ang. <i>British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group</i> – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologiczne i Angielska Grupa ds. Chłoniaków Skóry                      |
| BASG             | niem. <i>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen</i> – Austriacki Urząd Federalny ds. Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia   |
| BCL-2            | heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i AIF z mitochondriów   |
| BMI              | ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała  |
| BSA              | ang. <i>body surface area</i> – powierzchnia ciała   |
| CADTH            | ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych   |
| CBCL             | ang. <i>Cutaneous B-cell lymphoma</i> – chłoniaki z komórek B  |
| CC/FC            | kladrybina, cyklofosfamid/fludarabina, cyklofosfamid   |
| CCR4             | ang. <i>C-C Motif Chemokine Receptor 4</i> – receptor chemokiny C-C typu 4   |
| CD               | białko ulegające ekspresji na limfocytach  |
| CD209/DC-SIGN+DC | ang. <i>dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-grabbing non-integrin</i> – nieintegryna swoista dla komórek dendrytycznych chwytająca białko adhezji międzykomórkowej |
| CHOP             | cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon   |
| ChPL             | Charakterystyka Produktu Leczniczego   |
| CMCs             | ang. <i>cerebriform mononuclear cells</i> – jednojądrowe komórki o pofałdowanych jądrach   |
| CTCL             | ang. <i>Cutaneous T-cell lymphoma</i> – chłoniaki skórne z komórek T   |
| CTH              | chemioterapia  |
| DL               | ang. <i>dermatopathic lymphadenopathy</i> – odczynowe zapalenie węzłów chłonnych   |
| EBRT             | ang. <i>external beam radiotherapy</i> – radioterapia wiązką zewnętrzną  |
| ECM              | ang. <i>Established Clinical Management</i> – aktualna praktyka kliniczna  |
| EMA              | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków   |
| EORTC            | ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja ds. Badań i Leczenia Raka  |
| EPOCH            | etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon   |

| Skrót   | Rozwinięcie  |
|---------|--|
| ESHAP   | etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizolon  |
| ESMO    | ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej  |
| GATA-3  | czynnik transkrypcyjny   |
| G-BA    | niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Wspólna Komisja Federalna   |
| GPA     | ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i> – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń   |
| GPP     | ang. <i>good practice point D</i> – punkt D dobrej praktyki  |
| Gy      | grej   |
| HAS     | fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych  |
| HD      | ang. <i>histone deacetylase</i> – deacetylaza histonowa  |
| HDACi   | ang. <i>histone deacetylase inhibitor</i> – inhibitor deacetylazy histonowej   |
| HTA     | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych  |
| ICD-10  | ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych |
| IFN     | interferon   |
| IL      | interleukina   |
| ISCL    | ang. <i>International Society for Cutaneous Lymphoma</i> – międzynarodowe towarzystwo ds. chłoniaków skórnych  |
| iv      | ang. <i>intravenous</i> – dożylnie   |
| JAK2    | kinaza JAK2  |
| JGP     | Jednorodne Grupy Pacjentów   |
| KCE     | ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> – belgijskie centrum wiedzy z zakresu ochrony zdrowia   |
| LCT     | ang. <i>Large-cell transformation</i> – transformacja wielkokomórkowa  |
| m.c.    | masa ciała   |
| MALT    | ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> – tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową  |
| MF      | ang. <i>mycosis fungoides</i> – ziarniniak grzybiasty  |
| MPA     | ang. <i>microscopic polyangiitis</i> – mikroskopowe zapalenie naczyń   |
| mSWAT   | ang. <i>modified Severity Weighted Assessment Tool</i> – zmodyfikowane narzędzie do ważonej oceny nasilenia zmian  |
| MTX     | metotreksat  |
| MYB     | białka onkogenne   |
| MZ      | Ministerstwo Zdrowia   |
| n/d     | nie dotyczy  |
| NB –UVB | ang. <i>narrowband ultraviolet B</i> – wąskopasmowe promieniowanie ultrafioletowe typu B   |
| NCCN    | ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów  |
| NCI     | ang. <i>National Cancer Institute</i> – amerykański narodowy instytut raka   |
| NCI-VA  | ang. <i>National Cancer Institute-Veterans Affairs</i> – narodowy instytut raka ds. weteranów  |
| NCPE    | ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – Narodowe Centrum Farmakoekonomiki w Irlandii   |

| Skrót       | Rozwinięcie   |
|-------------|---|
| NCPHA       | ang. <i>National Center for Public Health and Analysis</i> – Narodowe Centrum Zdrowia Publicznego i Analiz w Bułgarii                           |
| NHL         | ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze   |
| NHS         | ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system ochrony zdrowia  |
| NICE        | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii                        |
| NK          | ang. <i>natural killer</i> – komórki naturalnej cytotoxyczności   |
| NOMA        | Norweska Agencja ds. Leków  |
| ORR         | ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie  |
| OUN         | ośrodkowy układ nerwowy   |
| p.o.        | łac. <i>per os</i> – doustnie   |
| P53         | czynnik transkrypcyjny o własnościach supresora nowotworowego   |
| PBAC        | ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych                                      |
| pc          | powierzchnia ciała  |
| PCR         | ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowej polimerazy  |
| PICOS       | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PTOK        | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej  |
| PUVA        | ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i> – fotochemioterapia psolarenem i ultrafioletem A  |
| RAR         | ang. <i>retinoic acid receptor</i> – receptor kwasu retinowego  |
| RCT         | ang. <i>randomized controlled trial</i> – badanie randomizowane z grupą kontrolną   |
| RXR         | ang. <i>retinoid X receptors</i> – receptor retinoidu X   |
| sALCL       | ang. <i>systemic anaplastic large cell lymphoma</i> – układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek  |
| SMC         | ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków   |
| SS          | ang. <i>Sézary syndrome</i> – zespół Sézary'ego   |
| STAT-4      | ang. <i>Signal transducer and activator of transcription 4</i> – przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 4                                 |
| SYS-CAT A   | terapię ogólnoustrojowe kategorii A   |
| SYS-CAT B   | terapię ogólnoustrojowe kategorii B   |
| T-box/T-bet | czynniki transkrypcyjne   |
| TCR         | ang. <i>T-cell receptor</i> – receptor T-komórkowy  |
| TGA         | ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> – Australijska Agencja ds. Wytworów Farmaceutycznych   |
| Th1         | limfocyt T typu pomocniczego 1  |
| TLS         | ang. <i>tumour lysis syndrome</i> – zespół rozpadu guza   |
| TNF-α       | ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu  |
| TNMB        | klasyfikacja <i>tumor-nodes-metastasis-blood</i>  |
| TSEBT       | ang. <i>Total Skin Electron Beam Therapy</i> – terapia skóry wiązką elektronów  |

---

| Skrót | Rozwinięcie   |
|-------|---|
| TYK2  | ang. <i>tyrosine kinase 2</i> – niereceptorowa kinaza tyrozynowo-białkowa |
| UVA   | ang. <i>ultraviolet A</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu A          |
| UVB   | ang. <i>ultraviolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B          |
| WHO   | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia      |

---



## Streszczenie

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

### POPULACJA

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), produkt leczniczy Poteligeo® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (ang. *mycosis fungoides*) lub zespołem Sézary'ego (ang. *Sézary syndrome*), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową [ChPL Poteligeo®].

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu lekowego .

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Celem terapii CTCL jest zmniejszenie objawów i zapobieganie progresji choroby. Zalecenia dotyczące leczenia są często oparte na dowodach niskiej jakości, co wynika z braku dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych i wytycznych dotyczących leczenia, ponadto zatwierdzone leki różnią się znacznie w zależności od krajów i regionów [Scaribrick 2021]. Ze względu na niską częstość występowania CTCL niewiele jest leków ogólnoustrojowych zarejestrowanych w leczeniu MF i SS. Również standardowe leczenie początkowe oraz standardowe leczenie dla chorych z chorobą oporną lub zaawansowaną nie zostały zdefiniowane, a odpowiedź na stosowane leczenie najczęściej jest niecałkowita oraz często obserwuje się nawrót choroby [Beynon 2014, EMA 2018, Scaribrick 2021].

Obecnie stosowane terapie rzadko prowadzą do trwałych remisji lub tracą na skuteczności z czasem, co wiąże się z wielokrotną zmianą leczenia oraz licznymi zdarzeniami niepożądanymi, stresem a także częstymi wizytami lekarskimi [Scaribrick 2021].

Odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę w leczeniu CTCL może stanowić wprowadzenie skutecznego leczenia drugiego rzutu. Brentuksymab wedotyny (BW) ze względu na mechanizm działania jest stosowany jedynie w populacji chorych z obecną ekspresją cząsteczki CD30, co znacznie ogranicza możliwości jego stosowania w populacji chorych z CTCL. Ponadto brakuje danych dotyczących skuteczności stosowania BW u chorych z SS, co podkreśla dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą w tej grupie chorych. Ponadto w przypadku beksarotenu stosowanego u chorych, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie ogólnoustrojowe, odpowiedź może wystąpić dopiero po 2-4. miesiącach leczenia, co wiąże się z dużym obciążeniem chorego i spadkiem jakości życia [PTOK 2020].

Z powodu małej liczby dostępnych opcji leczenia u chorych z MF i SS często nie ma możliwości zmiany terapii w przypadku progresji lub nawrotu choroby i chorzy zmuszeni są podjąć ponowną próbę leczenia lub kontynuować leczenie lekiem, który nie wykazał skuteczności. Takie działanie wiąże się ze znacznym spadkiem jakości życia chorych, którzy przez długi czas obciążeni są objawami postępującej choroby. Obecnie stosowane terapie rzadko prowadzą do trwałych remisji lub tracą na skuteczności z czasem, a ze względu na małą liczbę dostępnych terapii chorzy nierzadko zmuszeni są do podjęcia ponownej próby leczenia lekiem, który nie wykazał skuteczności. Takie działanie wiąże się ze znacznym spadkiem jakości życia chorych, którzy przez długi czas obciążeni

są objawami postępującej choroby, licznymi zdarzeniami niepożądanymi, stresem oraz częstymi wizytami lekarskimi [Haun 2019, Scarisbrick 2021, Tsang 2018].

U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe obiecująca jest terapia mogamulizumabem, który jest przeciwciałem monoklonalnym selektywnie wiążącym się z receptorem chemokiny C–C typu 4 (CCR4), którego ekspresja jest zwiększona w limfocytach u chorych z MF/SS. Jego mechanizm działania wpływa więc na kluczowy czynnik w migracji złośliwych limfocytów T do skóry, który ulega nadekspresji w CTCL we wszystkich stadiach choroby [EMA 2018, Scarisbrick 2021].

Dodatkowo, po pierwszym miesiącu leczenia mogamulizumabem zmniejsza się częstość przyjmowania leku z raz na tydzień do raz na dwa tygodnie, co w porównaniu z innymi schematami leczenia, wiąże się z poprawą komfortu życia chorych [EMA 2018].

Podsumowując, produkt leczniczy Poteligeo® stosowany w leczeniu dorosłych chorych z MF lub SS, którzy przyjęli wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową, stanowi odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

## INTERWENCJA

Poteligeo® (mogamulizumab) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.

Zalecana dawka to 1 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylną przez co najmniej 60 minut.

Produkt leczniczy Poteligeo® podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1 i 15 każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.

## KOMPARATOR

## PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR);
- jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likert) oraz
- profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).

- 
- Publikacje pełnotekstowe.
  - Badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych;
  - Publikacje w językach: polskim i angielskim.
-

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Poteligeo® (mogamulizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

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

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

---

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

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

---

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Poteligeo® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (ang. *mycosis fungoides*) lub zespołem Sézary'ego (ang. *Sézary syndrome*), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową [ChPL Poteligeo®].

Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami Programu lekowego.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Chłoniaki takie jak ziarniniak grzybiasty czy zespół Sézary'ego są chorobami przewlekłymi o nawracającym przebiegu. Chorzy w stadium zaawansowanym (tj. powyżej IIB) doświadczają szybkiego pogorszenia objawów choroby i mają gorsze rokowania.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki skórne z komórek T (CTCL, ang. *Cutaneous T-cell lymphoma*) są podgrupą chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*), w przypadku których w momencie rozpoznania obserwuje się objawy skórne [Wilcox 2017, Willemze 2018, Gilson 2019]. Jest to grupa nowotworów złośliwych pochodzących z komórek krwi i tkanki limfatycznej. Powstają w momencie, gdy w jednej z wymienionych wcześniej tkanek dochodzi do niekontrolowanego, szybkiego podziału dotychczas prawidłowych komórek [Karlikowska 2017].

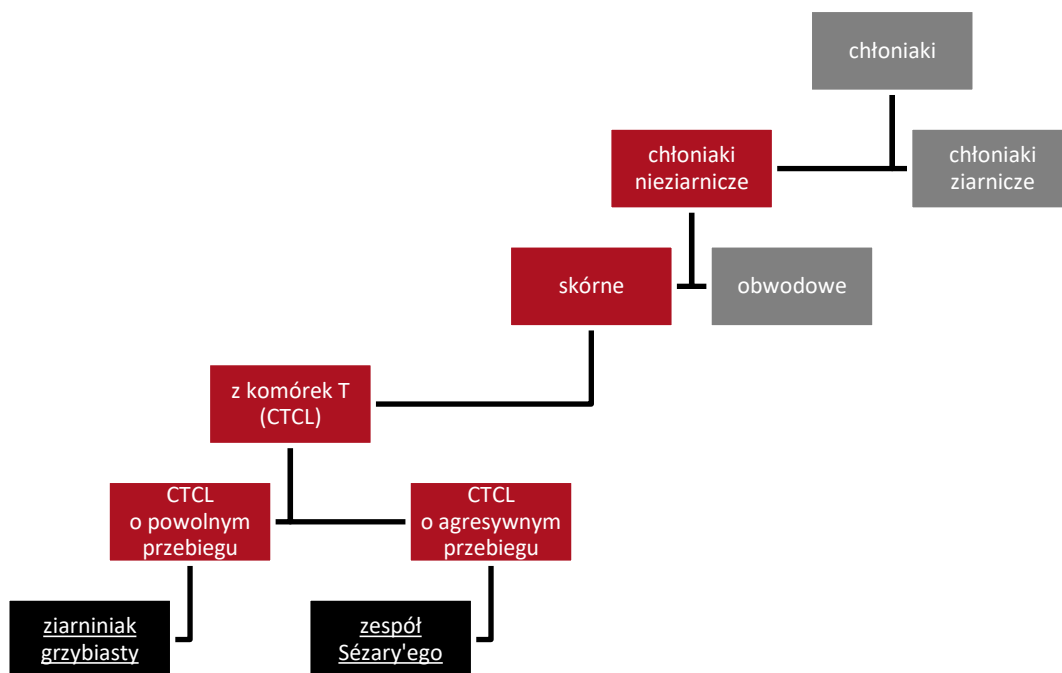
Najczęściej występującymi postaciami CTCL jest ziarniniak grzybiasty (MF) oraz zespół Sézary'ego (SS) [EMA 2018]. Do tej pory opisano 31 odmian MF. Do najczęściej występujących, oprócz klasycznej, należą: postać folikulotropowa (folliculotropic mycosis fungoides), siatkowica pagetoidalna (pagetoid reticulosis) i MF typu skóry obwisłej i ziarniniakowej (granulomatous slack skin) [PTOK 2020].

---

W klasyfikacji ICD-10<sup>1</sup> ziarniniak grzybiasty określony jest kodem C84.0.0, natomiast zespół Sézary'ego – kodem C84.1.

Na schemacie poniżej przedstawiono klasyfikację chłoniaków.

**Rysunek 1.**  
**Klasyfikacja chłoniaków**



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Hematoonkologia 2019* oraz *PTOK 2020* [Hematoonkologia 2019 oraz PTOK 2020]

Dodatkowo, zarówno ziarniniak grzybiasty, jak i zespół Sézary'ego należą do grupy pierwotnych chłoniaków skóry, zdefiniowanej i włączonej do najnowszej klasyfikacji WHO/EORTC [Gilson 2019].

Chłoniaki skóry definiowane są jako pierwotnie skórne, gdy rozrost chłoniakowy ogranicza się wyłącznie do skóry, a przy rozpoznaniu nie stwierdza się zmian w węzłach chłonnych, szpiku czy narządach wewnętrznych [PTOK 2020].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową klasyfikację chłoniaków skóry według WHO/EORTC.

<sup>1</sup> Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skóry wg WHO/EORTC**

| Grupa | Przebieg  | Choroba  |
|-------|-----------|--|
| CTCL  | powolny   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MF (i jego warianty)</b></li> <li>• anaplastyczny chłoniak wielkokomórkowy</li> <li>• <i>lymphomatoid papulosis</i></li> <li>• podskórny chłoniak T-komórkowy typu <i>panniculitis</i></li> <li>• pierwotne skórne małe/średnie pleomorficzne, zaburzenie limfoproliferacyjne komórek T CD4+</li> <li>• pierwotny skórny akralny chłoniak T-komórkowy CD8+</li> <li>• wodniakowate zaburzenie limfoproliferacyjne podobne do ospy</li> </ul> |
|       | agresywny | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zespół Sézary'ego</b></li> <li>• pozawęzłowy chłoniak z komórek T, typ nosowy</li> <li>• pierwotny skórny agresywny naskórkowy cytotoksyczny chłoniak T-komórkowy CD8+</li> <li>• pierwotny skórny chłoniak <math>\gamma/\delta</math> z komórek T</li> <li>• pierwotny skórny chłoniak z obwodowych komórek T, nieokreślony</li> </ul>  |
| CBCL  | powolny   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotny skórny chłoniak strefy brzeżnej z komórek B<sup>2</sup></li> <li>• pierwotny skórny chłoniak mieszkowy</li> </ul>   |
|       | pośredni  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwotny skórny chłoniak rozlany z dużych komórek B, typ kończynowy</li> </ul>   |

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Gilson 2019* [Gilson 2019]

### 3.3. Etiologia i patogeneza

#### 3.3.1. CTCL

Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T wywodzą się głównie z komórek T pamięci CD4+CD45RO+, zwanych tak zwanych *skin-homing*. Komórki te wykazują potencjał do naciekania skóry [PTOK 2020].

Zaburzenie mechanizmów, które odpowiadają za kontrolę procesu dojrzewania prawidłowych limfocytów T może prowadzić do zapoczątkowania transformacji nowotworowej [Warzocha 2017].

Etiologia CTCL pozostaje w znacznym stopniu nieznana. Próby określenia profilu genomowego CTCL wykazały jego wysoką heterogeniczność. Chociaż patogenezy choroby nie można przypisać niewielkiej podgrupie dobrze zdefiniowanych mutacji somatycznych,

<sup>2</sup> sklasyfikowany jako chłoniak strefy brzeżnej pozawęzłowej tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (chłoniak MALT) w klasyfikacji z 2016.



zmiany liczby kopii genów, fuzji białek czy mutacje somatyczne w różnych szlakach komórkowych i sygnałowych mogą przyczyniać się do patogenezy choroby [Bobrowicz 2020].

Proces ten jest wieloetapowy, a jego początek może zostać zainicjowany działaniem różnych czynników. Należą do nich czynniki zewnętrzne, w tym: wirusy, bakterie i substancje chemiczne, a także czynniki endogenne, w tym: pierwotne i wtórne niedobory immunologiczne oraz przewlekła stymulacja układu immunologicznego w przebiegu chorób autoimmunizacyjnych. Wiele faktów przemawia również za istotną rolą rodzinnych predyspozycji genetycznych sprzyjających występowaniu chorób nowotworowych układu chłonnego [Warzocha 2017].

Niezależnie od etiologii mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, a co za tym idzie – zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Aberracje chromosomowe dotyczą obszarów, które cechują się aktywną rearanżacją materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych [Warzocha 2017].

Komórki T chorych na CTCL często wykazują nadekspresję receptora chemokiny C–C typu 4 (CCR4) oraz receptora czynnika martwicy nowotworu CD30, który pełni istotną funkcję w prawidłowym rozwoju limfocytów T, dlatego też często stosowane są jako biomarkery [Kadin 2000, Ferenczi 2002].

## **Odpowiedź przeciwnowotworowa i utrata nadzoru immunologicznego**

### Wczesny etap CTCL: faza równowagi guza

Na rozwój nowotworu istotny wpływ ma układ odpornościowy chorego. U wielu chorych z MF choroba może rozwijać się powoli przez lata, będąc najprawdopodobniej w fazie równowagi, w której adaptacyjna odpowiedź immunologiczna może kontrolować rozrost guza. Zmiany skórne we wczesnym stadium (stadia od IA do IIA) są naciekane przez niewielką liczbę złośliwych limfocytów T otoczonych reaktywnymi komórkami odpornościowymi, w tym dużą liczbą aktywowanych limfocytów T CD8+ i limfocytów T pomocniczych 1 (Th1). Skutkuje to powstaniem komórek odpowiedzi przeciwnowotworowej i wydzielaniem cząsteczek cytotoksycznych, w tym prozapalnych cytokin IFN- $\alpha$  i IFN- $\gamma$ . We wczesnym stadium CTCL fenotyp Th1 jest utrzymywany przez ekspresję przekaźnika STAT-4 i sygnalizacji IL-12 za pośrednictwem JAK2/TYK2 [Bobrowicz 2020].

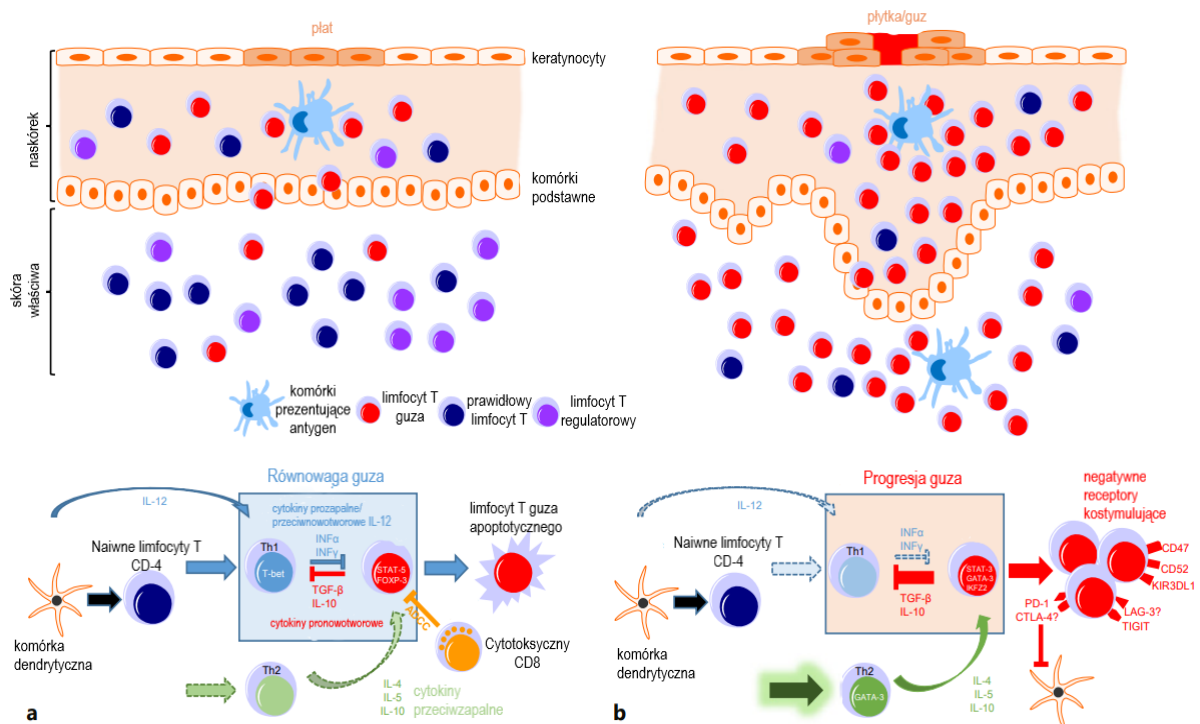
### CTCL w stadium zaawansowanym: faza progresji guza

Progresję nowotworu obserwuje się w zaawansowanym stadium CTCL (stadia IIB do IVB) z dużym wzrostem naciekających limfocytów T guza prezentujących na skórze zmiany naciekowe i guzy. Podczas progresji choroby wzrasta ekspresja markerów Th2 (np. GATA-3) i cytokin (np. IL-4, IL-5 i IL-10), natomiast ekspresja czynników transkrypcyjnych Th1, takich jak: limfocyty T, swoisty czynnik transkrypcyjny T-box (T-bet), IFN- $\gamma$ , STAT4 i IL-12 – spada. W przypadku CTCL czynniki sprzyjające zmianie równowagi na korzyść progresji nowotworu zasadniczo pozostają nieznane. Oprócz dominacji fenotypu Th2 w zaawansowanym stadium CTCL, wykazano, że kilka typów komórek odpornościowych przyczynia się do stanu utraty nadzoru immunologicznego komórek nowotworowych. Wśród nich znajdują się subpopulacje komórek dendrytycznych (nieodjrzałe CD209/DC-SIGN+DC) oraz subpopulacje limfocytów T CD4+ i CD8+ o wysokiej ekspresji inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Dodatkowo obserwuje się również upośledzoną produkcję IL-12 przez komórki dendrytyczne [Bobrowicz 2020].

We wczesnym stadium CTCL (Rysunek 2.) małe populacje nowotworowych komórek T są obecne głównie w naskórku i są kontrolowane przez otaczające zdrowe komórki T i limfocyty T regulatorowe. Mechanizmy nadzoru immunologicznego są częściowo nienaruszone, przeciwnowotworowa odpowiedź immunologiczna Th1 może kontrolować progresję nowotworu, prowadząc do równowagi nowotworu. Natomiast w zaawansowanym stadium CTCL (Rysunek 2., b) liczba naciekających limfocytów T guza jest w znacznym stopniu zwiększona i obecna również w skórze właściwej, podczas gdy liczba zdrowych limfocytów T i limfocytów T regulatorowych jest zmniejszona. Nadzór immunologiczny guza jest w dużej mierze wadliwy. Zniekształcona odpowiedź immunologiczna Th1 i zwiększona odpowiedź Th2, prowadzą do ucieczki immunologicznej komórek nowotworowych i umożliwiają progresję nowotworu [Bobrowicz 2020].

Poniżej przedstawiono schemat przedstawiający odpowiedź immunologiczną w zależności od zaawansowania CTCL.

**Rysunek 2.**  
**Odpowiedź immunologiczna we wczesnym (a) i zaawansowanym (b) stadium CTCL**



Źródło: opracowanie własne na podstawie Bobrowicz 2020 [Bobrowicz 2020]

### 3.3.2. Ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego

Zarówno MF, jak i SS powstają z dojrzałych limfocytów T o charakterze klonalnym (różnorodność genetyczna komórek). Nieprawidłowości chromosomalne są częste w zaawansowanym stadium MF/SS, a w ich patogenezę często zaangażowane są wzorce molekularne związane m.in. z P53. Obserwuje się również podwyższoną ekspresję onkogenów BCL2 i MYB wynikającą z ekspozycji na IL-7 i IL-15, które działają jako czynniki wzrostu w MF/SS [EMA 2018].

Komórki zaangażowane w MF i SS często wykazują fenotyp podobny do Th2, ze zwiększoną ekspresją CCR4. Wydaje się jednak, że częstość występowania złośliwych limfocytów CCR4+ oraz odsetek komórek CCR4+ i/lub poziom ekspresji CCR4 różnią się w poszczególnych podtypach CTCL [EMA 2018].

### 3.4. Czynniki ryzyka

Zarówno MF, jak i SS są chorobami rzadkimi, w związku z czym trudno jest zrekrutować wystarczająco duże populacje chorych do badań służących identyfikacji ostatecznej listy czynników ryzyka. Mimo to, w badaniu przeprowadzonym w 2014 roku zidentyfikowano kilka kluczowych czynników ryzyka, które przedstawiono w poniższej tabeli [Aschebrook-Kilfoy 2014].

**Tabela 2.**  
**Czynniki ryzyka CTCL**

| Czynnik | Opis  |
|---------|---|
| palenie | <ul style="list-style-type: none"> <li>zaobserwowano liniowy związek między paczkoletami palenia a ryzykiem zachorowania na MF;</li> <li>przedłużona ekspozycja na dym papierosowy wiązała się ze zmniejszoną odpowiedzią immunologiczną limfocytów T, co może prowadzić do osłabienia nadzoru immunologicznego i zwiększonego ryzyka wystąpienia chłoniaka.</li> </ul>   |
| otyłość | <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup> wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MF/SS;</li> <li>otyłość może sprzyjać przewlekłemu zapaleniu niskiego stopnia i zwiększać produkcję prozapalnych cytokin, takich jak IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, IL-1b i leptyna, mogą one rozregulować odpowiedź komórek T, stwarzając środowisko sprzyjające limfogenezie.</li> </ul> |
| egzema  | <ul style="list-style-type: none"> <li>egzema w wywiadzie wiązała się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na MF/SS. Ryzyko było wyższe u tych, u których MF/SS rozpoznano w czasie 10 lat; jednak może to być spowodowane błędnym rozpoznaniem mniej zaawansowanego MF/SS jako wyprysku;</li> <li>wiadomo, że egzema ma związek patogenetyczny z mniej zaawansowanymi stadiami MF.</li> </ul>                        |
| zawód   | <ul style="list-style-type: none"> <li>zawody takie jak: pracownik upraw owocowo-warzywnych, malarze i stolarze są kojarzeni ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia MF/SS. Może to wynikać z ich narażenia na aromatyczne i/lub chlorowcowane węglowodory, które są szeroko stosowane w rozpuszczalnikach i pestycydach, a które zostały zidentyfikowane jako potencjalny czynnik ryzyka dla MF.</li> </ul>              |

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Aschebrook-Kilfoy 2014* [Aschebrook-Kilfoy 2014]

### 3.5. Rozpoznawanie

Komórki wykazujące potencjał do naciekania skóry obserwuje się również w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko stanowi przyczynę istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL [PTOK 2020].

Ostateczne rozpoznanie MF jest trudne, szczególnie we wczesnych stadiach choroby i często jest opóźnione o lata (mediana: 3-4 lata) lub nawet dekady (w niektórych przypadkach ponad 40 lat) [Wilcox 2017]. MF można rozpoznać na podstawie samych cech klinicznych i histopatologicznych (biopsje podejrzanych miejsc na skórze). Dodatkowo, w potwierdzeniu rozpoznania przydatne są analizy molekularne, których celem jest identyfikacja rearanżacji

genów klonalnych receptorów limfocytów T, zwłaszcza biorąc pod uwagę znaczenie prognostyczne zajęcia krwi obwodowej w MF [Wilcox 2017, Mehta-Shah 2020].

Podobnie jak w przypadku MF, w rozpoznaniu SS występują opóźnienia (średnia ogółem: 4,2 roku). Zazwyczaj rozpoznania inne niż SS można określić na podstawie obecności lub braku erytrodermii w początkowej fazie choroby. W związku z tym identyfikuje się wczesne objawy SS (innych niż erytrodermia, krążące złośliwe limfocyty T i powiększenie węzłów chłonnych). Wczesne objawy obejmują niespecyficzną postać zapalenia skóry, atopowe zapalenie skóry, zapalenie skóry podobne do MF i białaczkę bez erytrodermii [Mangold 2017]. W początkowym przebiegu erytrodermia SS jest niemożliwa do odróżnienia od erytrodermii o innych przyczynach, ale w miarę postępu choroby chorzy mogą również doświadczać dystrofii paznokci lub ektropii powiek (powieki odwrócone na lewą stronę) oraz pogrubionej, łuszczącej się lub popękanej skóry (zwłaszcza na twarzy, dłoniach i podeszwach stóp) [Devata 2016].

Według ISCL, aby rozpoznać SS musi zostać spełnione przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

- bezwzględna liczba komórek Sézary'ego wynosząca co najmniej  $1\ 000/\text{mm}^3$  we krwi obwodowej;
- obecność nieprawidłowych antygenów na powierzchni limfocytów T, tj. zwiększenie populacji limfocytów CD4+ z przesunięciem proporcji CD4+/CD8+ powyżej 10 i/lub utrata jednego lub wszystkich antygenów typowych dla limfocytów T (CD2, CD3, CD4, CD5);
- wykazanie klonalności limfocytów T we krwi obwodowej za pomocą metod molekularnych lub cytogenetycznych [PTOK 2020].

### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Pierwotne chłoniaki skóry cechuje odmienny przebieg kliniczny. U większości chorych obserwuje się powiększone węzły chłonne (zwykle niebolesne, o średnicy  $>2$  cm z tendencją do zrastania w pakiety) i/lub obecność guza w obszarze pozawęzłowym, a także obecność objawów ogólnych, tj. stanów gorączkowych, potów nocnych i chudnięcia. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych [Warzocha 2017, PTOK 2020].

Nowotwory z grupy NHL z limfocytów T zazwyczaj cechuje agresywny przebieg kliniczny, wysoki stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania, częste lokalizacje

pozawęzłowe i towarzyszące zespoły paranowotworowe oraz zespoły chorobowe, w tym zespoły eozynofilowe, hemofagocytowe i/lub autoimmunizacyjne [Warzocha 2017].

### **Badania laboratoryjne i obrazowe**

U każdego chorego z podejrzeniem NHL z limfocytów T należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, a następnie laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnego miejsca do przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, zaawansowania klinicznego choroby i czynników rokowniczych [Warzocha 2017].

W przypadku najczęściej występującego MF, badania radiologiczne klatki piersiowej i obrazowe za pomocą komputerowej tomografii głowy, szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej wykonuje się w przypadku gdy zmiany skórne są rozległe i/lub występuje limfadenopatia i/lub podejrzewa się zajęcie narządów wewnętrznych. Nie ma konieczności wykonywania badań obrazowych i badań szpiku (biopsja aspiracyjna oraz trepanobiopsja) w MF w stadium IA-IIA. W innych sytuacjach badanie szpiku kostnego powinno być wykonywane w przypadku zmian we krwi obwodowej o niejasnej etiologii [PTOK 2020].

Dodatkowo, u wszystkich chorych należy przeprowadzić badania m.in. morfologii krwi obwodowej (w przypadku erythrodermii lub rozległych zmian skórnych wykonać także immunofenotypowanie krwi obwodowej), aktywności dehydrogenazy mleczanowej (choć nie stanowi ona czynnika różnicującego pomiędzy CTCL a atopowym zapaleniem skóry), biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek oraz badania wirusologiczne. Konieczne bywa wykonanie rozmazu krwi obwodowej oraz badanie cytologiczne, m.in. w poszukiwaniu komórek Sézary'ego<sup>3</sup> (za zajęciem krwi obwodowej przez chłoniaka przemawia obecność >1000 komórek Sézary'ego w 1 ml krwi). W przypadku podejrzenia sepsy wykonuje się posiew krwi [Warzocha 2017, PTOK 2020].

### **Patomorfologia i biologia molekularna**

W większości przypadków wstępne rozpoznanie ustala dermatolog wraz z patomorfologiem. Podstawą rozpoznania jest badanie histopatologiczne skóry (czasem rozpoznanie na podstawie oceny węzła chłonnego lub fragmentu innego zajętego narządu). Biopsji skóry nie należy pobierać z okolic łojotokowych, skóry brzucha (jeśli nie jest to jedyna lokalizacja zmian

---

<sup>3</sup> Komórki Sézary'ego są atypowymi komórkami nowotworowymi, wywodzącymi się z limfocytów T. Są obecne w krwioobiegu w przebiegu CTCL (zespół Sézary'ego).

---

skórnych) oraz z ognisk martwicy, gdyż te wycinki statystycznie częściej wykazują niecharakterystyczny obraz histopatologiczny, mimo prawidłowo wykonanego badania (ok. 40-50% we wczesnym stadium MF i w SS) [PTOK 2020].

Zawsze należy dążyć do oceny immunofenotypowej nieprawidłowych komórek, którą można przeprowadzić z wykorzystaniem skrawków materiału bioptycznego lub zawiesiny komórek w cytometrii przepływowej. Badania te pozwalają na oznaczenie przynależności liniowej danego klonu chłoniaka do limfocytów linii T, B lub komórek NK. W razie wątpliwości, badania te można uzupełnić o szerszy i bardziej specyficzny panel przeciwciał monoklonalnych, badania cytogenetyczne i molekularne. Wyżej wymienione badania diagnostyczne pozwalają na zaklasyfikowanie danego nowotworu do określonego podtypu histopatologicznego według WHO [PTOK 2020].

### Określenie stopnia zaawansowania

Rozpoznanie musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Ocenę rozległości zmian skórnych przeprowadza się zgodnie z regułą:

- dziewiątek Wallace'a: powierzchnia głowy, każdej z kończyn górnych stanowi 9% powierzchni ciała, powierzchnia przednia lub tylna tułowia obejmują po 18% (9% powierzchnia brzucha oraz 9% powierzchnia klatki piersiowej), powierzchnia każdej kończyny dolnej to odpowiednio 18%, a powierzchnia krocza stanowi 1%;
- dłoni: powierzchnia dłoni chorego odpowiada 1% łącznej powierzchni jego ciała [PTOK 2020].

W celu precyzyjnego ustalenia zaawansowania klinicznego pierwotnych chłoniaków skórnych należy zastosować klasyfikację *tumor-nodes-metastasis-blood* (TNMB). Dodatkowo w CTCL przebiegających z zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów należy również przeprowadzić kompletną ocenę stopnia zaawansowania wg zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor. W tych przypadkach ważna może być także identyfikacja czynników rokowniczych na podstawie kryteriów Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego [PTOK 2020].

Klasyfikacje przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 3.**

**Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według ISCL oraz EORTC z 2007 r. i klasyfikacji TNMB z 2010 r.**

| Zmiany skórne  |   |
|----------------|---|
| T1             | Tylko zmiany rumieniowe <sup>4</sup> , grudki i/lub zmiany naciekowe <sup>5</sup> pokrywające <10% powierzchni skóry  |
| T1a            | Tylko zmiany rumieniowe (<10% powierzchni skóry)  |
| T1b            | Zmiany rumieniowe i naciekowe (<10% powierzchni skóry)  |
| T2             | Zmiany rumieniowe, grudki i zmiany naciekowe pokrywające ≥10% powierzchni skóry   |
| T2a            | Tylko zmiany rumieniowe (≥10% powierzchni skóry)  |
| T2b            | Zmiany rumieniowe i naciekowe (≥10% powierzchni skóry)  |
| T3             | Co najmniej jeden guz <sup>6</sup> (średnica ≥1 cm)   |
| T4             | Zlewne zmiany rumieniowe pokrywające ≥80% powierzchni skóry   |
| Zmiany węzłowe |   |
| N0             | W badaniu klinicznym nie stwierdza się nieprawidłowych <sup>7</sup> obwodowych węzłów chłonnych (tj. szyjnych, nadobojczykowych, nadkłykciowych, pachowych i pachwinowych); biopsja węzła chłonnego nie jest wymagana |
| N1             | W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe <sup>8</sup> obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 1. (Dutch 1) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 0-2                          |
| N1a/ N2a       | Poliklonalne (klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów TCR)  |
| N1b/ N2b       | Monoklonalne (klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów TCR)  |
| N2             | W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe <sup>9</sup> obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 2. (Dutch 2) lub w klasyfikacji NCI stopień LN 3                            |
| N3             | W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe <sup>10</sup> obwodowe węzły chłonne; histologicznie w klasyfikacji holenderskiej stopień 3.-4. (Dutch 3-4) lub w klasyfikacji NCI                                   |

<sup>4</sup> Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która nie jest w sposób istotny uniesiona i twarda. Należy odnotować nadmierną pigmentację, niedostateczną pigmentację, złuszczenie, strupy, poikilodermię.

<sup>5</sup> Każda zmiana skórna (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Należy odnotować dodatkowe cechy, tak jak w przypadku zmiany rumieniowej oraz uwzględnić ewentualny folikulotropizm, transformację wielkokomórkową (>25% dużych komórek), ekspresję lub brak ekspresji CD3.

<sup>6</sup> Zmiana lita o średnicy ≥1 cm wrastająca w głąb skóry i/lub ponad jej poziom. Należy odnotować liczbę zmian, ich całkowitą objętość, wielkość największej zmiany oraz zajęta okolicę ciała, a także wymienione wyżej cechy histologiczne (ekspresja CD30, transformacja wielkokomórkowa).

<sup>7</sup> Nieprawidłowy obwodowy węzeł chłonny to wyczuwalny, twardy, nieregularny obwodowy węzeł chłonny, także w pakietach albo nieruchomy względem podłoża lub skóry, lub o średnicy ≥1,5 cm. Obecność patologicznych centralnych węzłów chłonnych, niedostępnych rutynowej diagnostyce patologicznej, nie znajduje odzwierciedlenia w opisanej klasyfikacji.

<sup>8</sup> Uwaga jak w przypisie 7.

<sup>9</sup> Uwaga jak w przypisie 7.

<sup>10</sup> Uwaga jak w przypisie 7.



| Zmiany skórne  |   |  |
|--|---|--|
|  | stopień LN 4; poli lub monoklonalne (klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów TCR)   |  |
| Nx   | W badaniu klinicznym stwierdza się nieprawidłowe <sup>11</sup> obwodowe węzły chłonne; bez potwierdzenia histologicznego  |  |
| Stopnie zaawansowania histopatologicznego węzłów chłonnych |   |  |
| Klasyfikacja ISCL/EORTC (TNMB)                             | System holenderski ( <i>Dutch system</i> )  | NCI-VA   |
| N1   | <b>Stopień 1.</b> : odczynowe zapalenie węzłów chłonnych (DL)   | <b>LN0</b> : brak atypowych limfocytów<br><b>LN1</b> : przypadkowe i pojedyncze atypowe limfocyty (nietworzące grup)<br><b>LN2</b> : liczne atypowe limfocyty lub grupy liczące po 3-6 komórek |
| N2   | <b>Stopień 2.</b> : DL; wczesne zajęcie przez MF (obecność pofałdowanych, mózgokształtnych jąder komórkowych >7,5 µm)   | <b>LN3</b> : skupiska atypowych limfocytów; zachowana architektura węzła chłonnego   |
| N3   | <b>Stopień 3.</b> : częściowe zatarcie architektury węzła chłonnego; obecność licznych jednojądrowych komórek o pofałdowanych jądrach (CMCs)<br><b>Stopień 4.</b> : całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego | <b>LN4</b> : częściowe/całkowite zatarcie architektury węzła chłonnego przez limfocyty atypowe lub komórki nowotworowe   |
| Zmiany w narządach wewnętrznych                            |   |  |
| M0   | Bez zajęcia narządów wewnętrznych   |  |
| M1   | Zajęcie narządów wewnętrznych (niezbędne potwierdzenie histopatologiczne <sup>12</sup> oraz wskazanie zajętego narządu)   |  |
| Zmiany we krwi obwodowej                                   |   |  |
| B0   | Bez cech zajęcia krwi obwodowej lub ≤5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego)   |  |
| B0a/B1a  | Poliklonalne (klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów TCR)  |  |
| B0b/B1b  | Monoklonalne (klonalność komórek T określa się metodą PCR lub <i>Southern blot</i> , oceniając klonalność rearanżacji genów TCR)  |  |
| B1   | >5% limfocytów krwi obwodowej stanowią komórki atypowe (Sézary'ego), ale ich liczba jest mniejsza niż próg określony w definicji stopnia B2   |  |
| B2   | ≥1000 monoklonalnych atypowych komórek (Sézary'ego)/µl <sup>13</sup>  |  |

Źródło: opracowanie własne na podstawie P<sub>TOK</sub> 2020 [P<sub>TOK</sub> 2020]

<sup>11</sup> Uwaga jak w przypisie 7.

<sup>12</sup> W przypadku wątroby i śledziony można stosować kryteria obrazowe

<sup>13</sup> W przypadku krwi obwodowej komórki Sézary'ego definiuje się na podstawie morfologii jądra komórkowego (silnie pofałdowane, mózgokształtne). Jeżeli nie można ocenić liczebności komórek Sézary'ego, należy wykorzystać zmodyfikowane kryteria opracowane przez ISCL: 1) rozrost komórek CD3+ lub CD4+ przy stosunku CD4/CD8 wynoszącym >10 lub 2) rozrost komórek CD4+ o nieprawidłowym immunofenotypie (tj. z utratą CD7 i CD26).

**Tabela 4.**  
**Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego wg ISCL oraz EORTC**

| Stopień zaawansowania | Cecha T | Cecha N | Cecha M | Zajęcie krwi |
|-----------------------|---------|---------|---------|--------------|
| <b>I</b>              |         |         |         |              |
| IA                    | 1       | 0       | 0       | 0,1          |
| IB                    | 2       | 0       | 0       | 0,1          |
| <b>II</b>             |         |         |         |              |
| IIA                   | 1,2     | 1,2     | 0       | 0,1          |
| IIB                   | 3       | 0-2     | 0       | 0,1          |
| III                   | 4       | 0-2     | 0       | 0,1          |
| IIIA                  | 4       | 0-2     | 0       | 0            |
| IIIB                  | 4       | 0-2     | 0       | 1            |
| IVA1                  | 1-4     | 0-2     | 0       | 2            |
| IVA2                  | 1-4     | 3       | 0       | 0-2          |
| IVB                   | 1-4     | 0-3     | 1       | 0-2          |

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020 [PTOK 2020]

## 3.6. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

### 3.6.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

#### Ziarniniak grzybiasty

Klasycznie MF jest chorobą o powolnym przebiegu. Zmiany skórne pojawiają się w 3 etapach. Towarzyszy im świąd obecny na każdym etapie choroby. U osób o ciemniejszej skórze MF może mieć postać przebarwionych i odbarwionych plam. Ta wczesna prezentacja jest bardzo zmienna, a wiele jej klinicznych i patologicznych cech jest niespecyficznych, naśladując różne zapalne, zakaźne i złośliwe zaburzenia dermatologiczne [Wilcox 2017, PTOK 2020].

Etapy powstawania zmian skórnych w przebiegu MF przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 5.**  
**Etapy powstawania zmian skórnych w MF**

| Etap | Okres  | Typ zmian  |
|------|--|--|
| I    | Okres wstępny ( <i>stadium praemycoticum</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany rumieniowe, rumieniowo-złuszczające lub wypryskowe, głównie na nieekspozowanych na słońce częściach ciała</li> </ul> |

| Etap   | Okres   | Typ zmian  |
|--------|---|--|
| IB-IIA | Okres naciekowy<br>( <i>stadium infiltrativum</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dominują płaskie nacieki: okrągłe, owalne, obrączkowate lub łukowate, zarówno w obrębie zmian rumieniowych, jak i na skórze wcześniej niezajętej</li> <li>• zmiany mogą się uogólniać, zajmując ponad 80% powierzchni skóry (erythrodermia, MF III).</li> </ul> |
| IIB    | Okres guzowaty<br>( <i>stadium tumoriforme</i> )    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• występują sinoczerwone guzy z tendencją do wrzodzenia</li> <li>• guzy pojawiają się w zmianach naciekowych bądź <i>de novo</i>.</li> </ul>  |

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020 [PTOK 2020]

U tego samego chorego mogą jednocześnie występować wszystkie typy zmian skórnych. W stadiach zaawansowanej choroby zajęte są węzły chłonne i/lub narządy wewnętrzne [PTOK 2020].

Obraz histopatologiczny MF różni się w poszczególnych fazach choroby [PTOK 2020]. Charakterystykę poszczególnych faz zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Obraz histopatologiczny MF w zależności od okresu**

| Okres  | Obraz histopatologiczny   |
|--|---|
| Okres wstępny ( <i>stadium praemycoticum</i> )   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany niecharakterystyczne, przypominające przewlekły stan zapalny</li> </ul>   |
| Okres naciekowy ( <i>stadium infiltrativum</i> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• występuje typowy obraz histopatologiczny: nacieki złożone z małych i średnich limfocytów T o hiperchromatycznych i nieregularnych jądrach (<i>nucleus cerebriformis</i>) układają się podnaskórkowo, a także częściowo wnikają do naskórka (epidermotropizm)</li> <li>• charakterystyczną cechą okresu naciekowego jest występowanie ropni Pautriera, czyli śródskórkowych, gęstych nacieków z atypowych limfocytów T</li> </ul> |
| Okres guzowaty ( <i>stadium tumoriforme</i> )    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• nacieki z nowotworowych limfocytów są bardziej gęste i obejmują głębokie warstwy skóry, a niekiedy także tkankę podskórną</li> </ul>   |

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020 [PTOK 2020]

Komórki chłoniakowe mają fenotyp dojrzałych limfocytów T typu pomocniczego (Th): CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-. Bardzo rzadko obserwuje się przypadki MF o fenotypie CD4-, CD8+. Epidermotropizm może nie być obecny na każdym etapie choroby. W późnych stadiach MF może dochodzić do zanikania cech antygenowych limfocytów T i pojawiania się ekspresji antygeny CD30+ [PTOK 2020]

Poniżej przedstawiono rzadki przypadek ziarniniaka grzybiastego o dramatycznie szybko postępującym przebiegu [Nowowiejska 2017].

**Rysunek 3.**  
**Owzrodzenie policzka oraz zmiany rumieniowo-złuszczające, nacieki i guzy**



Źródło: *Nowowiejska 2017* [Nowowiejska 2017]

**Rysunek 4.**  
**Liczne zmiany rumieniowo-naciekowe zajmujące prawie całą powierzchnię skóry**



Źródło: *Nowowiejska 2017* [Nowowiejska 2017]

## Zespół Sézary'ego

SS jest rzadką, bardziej agresywną postacią CTCL definiowaną jako współwystępowanie trzech objawów: erythrodermii, uogólnionej limfadenopatii oraz obecności atypowych limfocytów T o pofałdowanym, przypominającym zakręty mózgowie jądrze (*nucleus cerebriformis*) w skórze, węzłach chłonnych i krwi obwodowej [Wilcox 2017, PTOK 2020].

Obraz histopatologiczny bywa analogiczny do obrazu MF, jednak w SS rzadziej występuje epidermotropizm. Początkowo nie występują charakterystyczne zmiany skórne, o typie wyprysku lub przewlekłego stanu zapalnego. Następnie rozwija się erythrodermia, skóra staje się pogrubiała i zaczerwieniona, z tendencją do złuszczenia. Erythrodermii towarzyszy bardzo silny świąd.

Do innych częstych objawów SS zalicza się:

- łysienie;
- onychodystrofię (wszystkie patologiczne zniekształcenia i zmiany w obrębie paznokcia, oprócz zmiany koloru);
- nadmierne rogowacenie skóry dłoni i stóp;
- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych [PTOK 2020].

Obraz histologiczny przypomina MF, ale naciek nowotworowy jest bardziej monomorficzny i może nie wykazywać epidermotropizmu. Nowotworowe limfocyty T w większości przypadków wykazują ekspresję CD3+, CD4+, CD8-, a krążące we krwi komórki Sézary'ego cechuje utrata antygenu CD7 i CD26, a także KIR3DL2/CD158k [PTOK 2020].

### 3.6.2. Progresja choroby

U chorych z MF we wczesnym stadium (stadium IA-IIA) zwykle progresja choroby jest powolna, trwa wiele lat, do rozległych blaszek lub większej liczby blaszek naciekających. U 25-34% chorych z MF zgłaszano progresję stadium w przebiegu choroby, a u jednej trzeciej chorych we wczesnym stadium choroby zgłaszano progresję do zaawansowanego stadium choroby (stadium IIB-IVB) w czasie 10 lat od rozpoznania [Scarlsbrick 2019].

W wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu przeprowadzonym z udziałem 1 422 chorych z MF prowadzonym w latach 1975-2010 około 30% chorych doświadczyło progresji w pewnym momencie trwania choroby, a około 20% chorych z wczesnym stadium MF doświadczyło

---

progresji do stadium zaawansowanego. W pierwszym roku po rozpoznaniu ryzyko progresji od mniej zaawansowanej do zaawansowanej choroby zawierało się w przedziale od 0,0% do 9,4%, w zależności od stadium w momencie rozpoznania [Quaglino 2012].

### **Czynniki wpływające na progresję choroby**

Istnieje wiele czynników ryzyka związanych z progresją choroby w MF i SS. Są one w dużej mierze związane ze stopniem nasilenia choroby według TNMB (dla każdej domeny) w momencie rozpoznania. W przypadku domeny zajęcia skóry, długoterminowe, prospektywne badanie kohortowe obejmujące 1 263 chorych z MF i SS, wykazało, że ryzyko progresji było znacznie większe u chorych z chorobą w stadium T1A lub T2B i zwiększonym obszarem guza [Talpur 2012]. Ponadto w jednośrodkowym, retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 525 chorych z MF i SS, stwierdzono, że ryzyko progresji choroby było wyższe u chorych z klasyfikacją T3 lub T4 względem chorych z klasyfikacją T1 lub T2, natomiast ryzyko u chorych z klasyfikacją T3 było podobne jak u chorych klasyfikowanych jako T4 [Kim 2003].

Stwierdzono, że chorzy z chorobą w stadium IIA mieli znacznie wyższe ryzyko progresji do stadium IIB w porównaniu z chorymi w stadium IA lub IB [Kim 2003]. Chorzy w stadium IIA wykazywali znacząco wyższe wskaźniki ryzyka dla zajęcia krwi, limfy i narządów wewnętrznych po roku od rozpoznania [Quaglino 2012]. W dużym badaniu kohortowym z udziałem 1 502 chorych z MF i SS wykazano, że zarówno stadium B1, jak i B2 związane było ze znaczącym ryzykiem progresji dotyczącej zajęcia krwi [Agar 2010]. Stwierdzono również, że ryzyko progresji było znacznie większe u chorych z kwalifikacją B2. Oprócz czynników związanych z nasileniem choroby, stwierdzono również, że zaawansowany wiek i podwyższone poziomy dehydrogenazy mleczanowej są związane ze zwiększonym ryzykiem progresji choroby [Talpur 2012].

### **3.6.3. Rokowanie i powikłania**

Nowotwory z grupy NHL z limfocytów T zazwyczaj cechuje bardziej agresywny przebieg kliniczny, wyższy stopień zaawansowania klinicznego w momencie rozpoznania, częstsze lokalizacje pozawęzłowe oraz towarzyszące im zespoły paranowotworowe i zespoły chorobowe (zespoły eozynofilowe, hemofagocytowe i/lub autoimmunizacyjne). Chorzy są zazwyczaj w gorszym stanie ogólnym, częściej występują u nich objawy ogólne choroby i są obarczeni większą liczbą obciążających czynników rokowniczych [Warzocha 2017]. Czynniki

---

---

predykcyjne i prognostyczne zależą przede wszystkim od podtypu pierwotnego chłoniaka skóry. W większości przypadków kryteria odpowiedzi na leczenie nie korelują z rokowaniem [PTOK 2020]. Rodzaj zajęcia skóry oraz obecność choroby pozaskórnej są istotnymi czynnikami rokowniczymi. Obecność choroby we krwi (białaczka) i/lub węzłach chłonnych/trzewnych (chłoniak) jest również skorelowana z gorszym całkowitym przeżyciem u chorych z MF i SS [EMA 2018].

Ziarniniak grzybiasty jest chorobą o przewlekłym i nawracającym przebiegu, a rokowanie jest zależne od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują mniej niż 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97-98% chorych (rokowanie bardzo dobre). W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują powyżej 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat (złe rokowanie). Progresja do stadiów zaawansowanych występuje u około 25% chorych, natomiast u chorych z MF we wczesnych stadiach, przy braku szybkiej progresji, obserwuje się prawie normalną długość życia. Z drugiej strony, zaawansowane stadium MF (tj. z istotnym zajęciem węzłów chłonnych/trzewnych i/lub rozległym zajęciem skóry) jest skorelowane z gorszym rokowaniem [EMA 2018, PTOK 2020].

SS jest rzadką, agresywną, białaczkową postacią CTCL. Podczas gdy SS jest ogólnie uważane za odrębną jednostkę chorobową od MF, czasami obserwuje się progresję MF do SS. Zarówno MF, jak i SS są zdefiniowane histologicznie i sklasyfikowane według tych samych kryteriów. W przeciwieństwie do MF, SS jest znacznie bardziej objawowe, ma mniejszy potencjał do remisji i niższe oczekiwane przeżycie chorych. Chorzy z SS charakteryzują się stosunkowo krótką średnią długością życia (np. 30 do 55 miesięcy od postawienia diagnozy) [EMA 2018].

Należy zauważyć, że chorzy z SS (i zaawansowanym MF) są poddani immunosupresji. Dotyczy to szczególnie chorych z dużym obciążeniem nowotworami [Hwang 2008]. W związku z tym, narażeni są oni na zwiększone ryzyko zgonu z powodu innych nowotworów złośliwych, przewlekłych stanów zapalnych i zakażeń [Hodak 2013, Lindahl 2016, Väkevä 2017, Hristov 2019].

---

### 3.6.4. Monitorowanie postępów choroby

W większości przypadków pierwotnych chłoniaków skóry odpowiedź na leczenie oraz monitorowanie przebiegu choroby odbywa się na podstawie oceny stanu skóry z wykorzystaniem kryteriów mSWAT. Czas oczekiwania na remisję zmian skórnych podczas prawidłowo prowadzonego leczenia może wynosić nawet 2-3 miesiące [PTOK 2020].

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria odpowiedzi na leczenie według mSWAT.

**Tabela 7.**  
**Kryteria mSWAT i ocena progresji/remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców chorego to 1% powierzchni ciała)**

| Region ciała                  | BSA w obrębie regionu (%) | Ocena zmian skórnych            |                                |                    |
|-------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|
|                               |                           | Zmiany rumieniowe <sup>14</sup> | Zmiany naciekowe <sup>15</sup> | Guzy <sup>16</sup> |
| głowa                         | 7                         | ... <sup>17</sup>               | ...                            | ...                |
| szyja                         | 2                         | ...                             | ...                            | ...                |
| tułów – przód                 | 13                        | ...                             | ...                            | ...                |
| ramiona                       | 8                         | ...                             | ...                            | ...                |
| przedramiona                  | 6                         | ...                             | ...                            | ...                |
| ręce                          | 5                         | ...                             | ...                            | ...                |
| tułów – tył                   | 13                        | ...                             | ...                            | ...                |
| pośladki                      | 5                         | ...                             | ...                            | ...                |
| uda                           | 19                        | ...                             | ...                            | ...                |
| podudzia                      | 14                        | ...                             | ...                            | ...                |
| stopy                         | 7                         | ...                             | ...                            | ...                |
| pachwiny                      | 1                         | ...                             | ...                            | ...                |
| suma zmian w kolumnie (% BSA) | 100                       | A                               | B                              | C                  |
| współczynnik <sup>18</sup>    | n/d                       | x1                              | x2                             | x4                 |

<sup>14</sup> Zmiana rumieniowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która nie jest w istotny sposób uniesiona i twarda. Należy odnotować również nadmierną poikilodermię.

<sup>15</sup> Zmiana naciekowa oznacza każdą zmianę skórną (niezależnie od wielkości), która jest uniesiona lub twarda. Możliwa obecność strupów, owrzodzeń, poikilodemii.

<sup>16</sup> Guz oznacza zmianę litą o średnicy  $\geq 1$  cm wrastającą w głąb skóry i/lub wyrastającą ponad jej poziom. W przypadku erytrodermii należy uwzględnić tylko kolumny dotyczące zmian rumieniowych i naciekowych.

<sup>17</sup> Ustala się zajęta przez zmiany chorobowe powierzchnię skóry w procentach.

<sup>18</sup> Współczynnik mSWAT oznacza sumę wartości poszczególnych kolumn z ostatniego wiersza:  $mSWAT = [(A \times 1) + (B \times 2) + (C \times 4)]$



| Region ciała                      | BSA w obrębie regionu (%) | Ocena zmian skórnych            |                                |                    |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------|
|                                   |                           | Zmiany rumieniowe <sup>14</sup> | Zmiany naciekowe <sup>15</sup> | Guzy <sup>16</sup> |
| suma zmian (% BSA) × współczynnik | n/d                       | Ax1                             | Bx2                            | Cx4                |

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020 [PTOK 2020]

**Tabela 8.**  
**Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu skóry według kryteriów mSWAT**

| Definicja                       | Odpowiedź   |
|---------------------------------|---|
| Całkowita remisja               | 100% ustąpienie zmian skórnych <sup>19</sup>  |
| Częściowa odpowiedź             | Ustąpienie zmian skórnych w 50-99% mSWAT względem stanu początkowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)   |
| Stabilizacja choroby            | Ustąpienie zmian skórnych <50% mSWAT lub pojawienie się nowych zmian skórnych w liczbie nieprzekraczającej 25% mSWAT w stosunku do stanu wyjściowego, bez nowych guzów (T3) w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry)   |
| Progresja choroby <sup>20</sup> | Pojawienie się nowych zmian skórnych na obszarze przekraczającym 25% mSWAT lub Nowe guzy (T3) u chorych w stadiach T1, T2 lub T4 (choroba ograniczona do skóry) lub<br>Utrata odpowiedzi na leczenie: u chorych z całkowitą remisją lub częściową odpowiedzią, u których mSWAT osiągnął wartość wyższą niż nadir plus 50% wartości wyjściowej |
| Nawrót                          | Jakiegokolwiek zmiany u chorych z całkowitą remisją   |

Źródło: opracowanie własne na podstawie PTOK 2020 [PTOK 2020]

### Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Najważniejszymi parametrami stosowanymi w określeniu skuteczności leczenia są:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- czas do uzyskania odpowiedzi (TTR).

<sup>19</sup> Biopsja skóry nie jest wymagana. Biopsja skóry z badaniem histopatologicznym jest konieczna w przypadku wątpliwości co do ustąpienia zmiany (rumień przetrwały, przebarwienie nie w przebiegu aktywnej choroby) – jeśli histopatologicznie pojawia się sugestia lub podejrzenie MF/SS, to należy ocenić jako odpowiedź częściową.

<sup>20</sup> dowolne z kryteriów, które pojawi się jako pierwsze

### 3.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Chłoniaki skórne T-komórkowe odpowiadają za około 70-80% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry. Około dwie trzecie CTCL klasyfikuje się jako MF lub SS [Wilcox 2017, Willemze 2018, Gilson 2019].

Ziarniniak grzybiasty jest najczęstszym pierwotnym chłoniakiem skóry (50-60% przypadków CTCL). Występuje głównie u ludzi dorosłych, nieznacznie częściej u mężczyzn, a mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 55-60 lat. Natomiast zespół Sézary'ego jest rzadkim nowotworem (około 3-5% przypadków CTCL) i występuje głównie u dorosłych, częściej u mężczyzn o medianie wieku 63 lata [PTOK 2020, Keto 2021].

Przebieg kliniczny klasycznej postaci MF jest zwykle łagodny i przewlekły, ale całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe [PTOK 2020].

Częstość występowania MF/SS na świecie wynosi 5,6 na 100 000 osobolat [Keto 2021]. Zgodnie z danymi z 2019 roku, w Polsce na CTCL choruje około 2 000 osób [Hematoonkologia 2019a].

W przypadku chorych z MF wskaźnik przeżycia całkowitego w czasie ostatnich kilku dekad stale wzrasta. Według Światowej Organizacji Zdrowia – EORTC wskaźnik 5-letniego przeżycia chorych z MF wynosi około 88% [Willemze 2019]. Jednak w różnych regionach Europy obserwowano różne 5-letnie wskaźniki przeżycia dla MF (włączając wszystkie stadia) od 66,4% w analizie rejestru we Francji (lata 1980-2003) do 94,9% w analizie retrospektywnej z lat 2003-2007 w Niemczech. Wskaźnik 5-letniego przeżycia w przypadku MF jest stosunkowo wysoki w całej Europie [Pulte 2017, Riou-Gotta 2008].

W przeciwieństwie do MF dane dotyczące przeżycia w SS są ograniczone ze względu na niską częstość występowania tego podtypu choroby. W badaniu kohortowym obejmującym 1 502 chorych z MF i SS mediana przeżycia chorych z SS wyniosła 3,13 roku, czyli była o około 17 lat niższa niż mediana przeżycia w przypadku MF (20,01 lat) [Agar 2010]. W prospektywnym, jednośrodkowym badaniu przeprowadzonym w USA chorzy z SS mieli istotnie niższą medianę OS w porównaniu z chorymi z MF (4,98 mies. vs 29,28 mies.; HR = 0,2, p <0,0001) i przeżycie wolne od progresji (PFS; HR = 0,39, p <0,0001) w porównaniu z chorymi z MF [Talpur 2012].

### 3.7.1. Obciążenie chorobą

Rozpoznanie i leczenie CTCL może być obciążające zarówno dla chorych i opiekunów, jak również dla systemów opieki zdrowotnej. Chorzy mierzą się ze świadomością skrócenia przewidywanej długości życia, występowaniem chorób współistniejących oraz lękiem. Jest to szczególnie widoczne w zaawansowanych stadiach choroby. Objawy choroby, jak również związane z nią niekorzystne rokowanie mają negatywny wpływ na jakość życia chorych [Sampogna 2009, Gatta 2011, Linos 2011, Hodak 2013, Lindahl 2016, Wilcox 2017, Väkevä 2017].

Członkowie rodziny i/lub nieformalni opiekunowie borykają się z obawami związanymi z nasileniem choroby i niepokojem związanym ze śmiercią ich krewnych [Orłowska 2018]. Oprócz opieki praktycznej (zapewnianie opieki fizycznej, wsparcia psychologicznego, wypełniania obowiązków domowych i prowadzenia samochodu), opiekunowie mają również do czynienia z wymagającymi fizycznie i emocjonalnie obowiązkami, takimi jak regularna zmiana opatrunków [Orłowska 2018, Dalal 2020]. W zaawansowanym CTCL wymagany poziom opieki sprawia, iż bliscy często przyjmują rolę profesjonalnych opiekunów. Charakter ran chorego może być z kolei tak niepokojący, że opiekunowie czują się niezdolni do kontynuowania leczenia [Orłowska 2018]. Objawy skórne, w przeciwieństwie do innych powiązanych problemów medycznych, stanowią większość obciążenia z jakim zmagają się opiekun chorego [Dalal 2020].

Na podstawie wywiadów przeprowadzonych z opiekunami rodzinnymi chorych wykazano, że CTCL ma kluczowe znaczenie w wielu aspektach ich życia, zwłaszcza w relacjach międzyludzkich, komunikacji i intymności [Selman 2015]. Inne badanie jakościowe z udziałem członków rodzin osób z CTCL, będących w okresie żałoby, wykazało, że pielęgnacja skóry chorego, w tym stosowanie kremów i opatrunków, stanowiła duże wyzwanie [Orłowska 2018]. Zgłaszano również, że CTCL ma wpływ na relacje opiekunów z chorymi [Beynon 2015].

Wyniki badania mającego na celu oszacowanie wpływu opieki nad partnerem z zaawansowanym CTCL na jakość życia pokazują bardzo duże obciążenie, jakiego mogą doświadczać opiekunowie, zwłaszcza gdy chorzy są w stanie terminalnym. Potwierdza to również stanowisko NICE, w którym wskazano, że w procesie oceny ekonomicznej należy brać pod uwagę wpływ choroby i leczenia na opiekunów. W badaniu tym stwierdzono, iż stan zdrowia chorego wpływa u ich partnerów na:

- zwykle czynności i funkcjonowanie fizyczne – opiekunowie m.in. spędzają dużo czasu zabierając swojego partnera na wizyty w szpitalu i omawiając jego stan z zespołem opiekuńczym, są odpowiedzialni za codzienną opiekę nad partnerem, w tym nakładanie kremów na skórę, podawanie zastrzyków, pomoc w zmianie opatrunków oraz częstą zmianę i pranie pościeli, w związku z czym mają mniej okazji do wykonywania pracy, prowadzenia życia towarzyskiego, korzystania z zajęć rekreacyjne lub wypoczynku wakacyjnego;
- relację z chorym – opiekunowie m.in. starają się zapewnić partnerowi wsparcie psychologiczne. Doświadczają rozłąki emocjonalnej, napięcia w związku i trudności w komunikowaniu się z chorym. Ponadto stan skóry partnera może utrudniać sen z powodu swędzenia i bólu oraz jakiegokolwiek kontakt fizyczny, np. przytulenie się;
- stan psychiczny – opiekunowie m.in. czują niepewność co do przyszłości i możliwego pogorszenia się stanu zdrowia partnera, doświadczają niepokoju, gdy patrzą, jak ich partner cierpi. Ponadto doświadczają obniżonego nastroju i smutku, który często ukrywają przed partnerem oraz czują się odizolowani i samotni, a ich potrzeby często są zaniedbywane [Orłowska 2018].

Jak wskazano w Raporcie Cognosco z 2019 roku przeprowadzonym z udziałem polskich chorych, cierpiący na CTCL zmagają się z:

- **przedłużającym się okresem rozpoznania** – czas między wystąpieniem pierwszych objawów obserwowanych przez chorego a pierwszą wizytą u lekarza to ok. 2 miesiące. Jednak sam okres diagnostyczny trwa średnio prawie 3 lata, przy czym u niemal 29% chorych trwał  $\geq 2$  lata. Przedłużający się czas rozpoznania negatywnie wpływał na stan psychiczny chorych;
- **niedogodnościami związanymi z leczeniem** – leczenie CTCL jest uciążliwe, również ze względu na to, że jej terapią zajmuje się mała liczba ośrodków. Większość chorych wskazała na dużą ilość czasu spędzanego na wizytach lub badaniach jako najbardziej uciążliwą niedogodność związaną z leczeniem. Ponad połowa pracujących chorych z CTCL deklaruje, że w związku z prowadzonym leczeniem konieczne były dojazdy do innego miasta i wykorzystanie urlopu. Około 34% chorych wspomniało o konieczności skorzystania ze zwolnień lekarskich na dłuższy okres;
- **wysokimi wydatkami związanymi z leczeniem** – większość chorych z CTCL uznaje wydatki związane z leczeniem swojej choroby za duże obciążenie finansowe.

Dodatkowo, aż 34% chorych wskazało, iż nie są zadowoleni ze swojej sytuacji finansowej;

- **nasilającymi się objawami choroby** – ok. 87% chorych z CTCL ocenia, że wpływ choroby na ich codzienne życie jest co najmniej dość duży. Większość chorych uważa jednocześnie, że choroba oddziałuje na ich życie w dużym lub bardzo dużym stopniu. Cechą charakterystyczną CTCL jest jej postępujący charakter, nawet pomimo właściwego leczenia. Uzyskiwane odpowiedzi na leczenie są często krótkotrwałe, a stan chorego z biegiem czasu się pogarsza;
- **obciążeniem fizycznym** – CTCL związany jest z występowaniem uciążliwych objawów skórnych jak świąd, łuszczenie się skóry, nieestetyczny wygląd, intensywna suchość skóry oraz ból i śączenie ze zmian skórnych. Chorzy wskazują również na uciążliwości pozaskórne: najczęściej osłabienie i brak energii oraz zaburzenia snu. Około połowa chorych z CTCL doświadcza trudności z zasypianiem, ogranicza swoją aktywność fizyczną w związku z chorobą lub męczy się szybciej i nie ma siły funkcjonować tak jak przed chorobą. Około 18% chorych ma problemy z samodzielnym poruszaniem się, natomiast 34% przyznaje, że zabiegi pielęgnacyjne oraz zmiany opatrunków są dla nich uciążliwe. Dodatkowo ponad połowa chorych korzysta z pomocy drugiej osoby, przy czym znacznie częściej jest to ktoś z bliskiej rodziny niż pielęgniarzka;
- **obciążeniem psychicznym** – choroba wpływa również na sferę emocjonalną chorych. Chorzy wskazują na poczucie przytłoczenia chorobą oraz obawy o swoje życie i zdrowie oraz całkowite podporządkowanie życia chorobie. Często jest również tęsknota za wcześniejszym trybem życia. Aż 40% chorych doświadczało emocjonalnego wpływu oszpecenia ciała. Dodatkowo chorzy mają poczucie uzależnienia od innych w związku ze swoją chorobą, 31% ukrywa chorobę ze względu na reakcje otoczenia, a 15-16% chorych mówi wprost o przykrych reakcjach jak obrzydzenie, ocenianie czy strach przed zarażeniem. Niemal 60% chorych wyraziło chęć otrzymywania dodatkowego wsparcia, przede wszystkim w postaci dostępu do profesjonalnej psychoterapii, psychologa lub psychiatry;
- **obciążeniem zawodowym** – z powodu choroby chorzy mają poczucie, że ich praca jest zagrożona. Chorzy stwierdzali, że CTCL wprowadził istotne zmiany w ich życiu zawodowym, tj. wpłynął na zaprzestanie wykonywania pracy czy zmianę warunków pracy. Chorzy pracujący wskazywali zmianę w zarobkach (aż 46% przyznało, że ich zarobki zmalały o połowę lub więcej). Chorzy mają także problem z utrzymaniem wydajności w pracy i koniecznością częstego korzystania ze zwolnień lekarskich

---

lub dni urlopowych. Co piąty chory odczuwa negatywny stosunek przełożonego lub kolegów w związku ze swoją chorobą [Raport Cognosco 2019].

### **Choroby współistniejące**

Podobnie jak w przypadku innych nowotworów, chorzy z CTCL są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju innych nowotworów złośliwych [Hodak 2013].

Przewlekły charakter zapalny CTCL prowadzi do powstawania chorób współistniejących, które dodatkowo pogarszają rokowanie chorego [Lindahl 2016, Väkevä 2017]. W przypadku MF współwystępujące nadciśnienie i miażdżyca, spowodowane przez uwalniane mediatory zapalne zwiększają ryzyko wystąpienia tętnicznych zdarzeń sercowo-naczyniowych [Lindahl 2016]. Inne choroby współistniejące związane z CTCL, takie jak rak płuca, cukrzyca typu 2 i zakażenia, mogą dodatkowo zwiększać ryzyko zgonu, szczególnie w zaawansowanym stadium choroby [Hodak 2013, Lindahl 2016, Wilcox 2017, Väkevä 2017]. Dodatkowo również w zaawansowanym stadium MF i SS upośledzenie układu odpornościowego związane z ekspansją krążących złośliwych limfocytów T w połączeniu z uszkodzeniem bariery skórnej zwiększa ryzyko innych przewlekłych stanów zapalnych, nowotworów złośliwych i zakażeń oraz u 2/3 chorych z CTCL prowadzi do poważnych powikłań [Väkevä 2017, Blaizot 2018, Hristov 2019].

W zaawansowanym MF i SS immunosupresja i zakażenia oportunistyczne są najczęstszymi przyczynami zgonów związanych z chorobą [Clark 2009, Bagherani 2016]. U chorych z MF i SS ogólnoustrojowe zakażenia oportunistyczne związane są w szczególności z przewlekłym zakażeniem skóry *Pseudomonas aeruginosa* lub *Staphylococcus aureus* [NIH 2022] – częstsze w SS ze względu na rozległe zajęcie krwi, zwiększające ryzyko sepsy, która może prowadzić do zgonu [Reddy 2016, NIH 2022]. Dodatkowo w wyniku immunosupresji chorzy z SS mogą być również narażeni na zwiększone nasilenie zakażeń wirusem opryszczki i rozwój postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii z powodu infekcji poliomawirusem [Olsen 2011].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Poteligeo®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

---

## 3.8. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sèzary'ego przedstawiono w poniższych rozdziałach, w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych i *Programu lekowego B.66*.

### 3.8.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sèzary'ego. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono: 4 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje (dodatkowo wytyczne NCCN poszerzono o informacje zawarte w dokumencie z 2021 r. aktualizującym wytyczne z 2020 roku) oraz 1 dokument wydany przez polskie organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sèzary'ego.

#### Wytyczne zagraniczne

| Organizacja <sup>21</sup> | Rok wydania                 | Cel                                   |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| NCCN                      | 2020 [NCCN 2020, NCCN 2021] | Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry |
| ESMO                      | 2018 [ESMO 2018]            | Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry |
| BAD/UK CLG                | 2018 [BAD 2018]             | Leczenie pierwotnych chłoniaków skóry |
| EORTC                     | 2017 [EORTC 2017]           | Zalecenia dotyczące leczenia MF i SS  |

<sup>21</sup> NCCN, ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ESMO, ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; BAD i U.K. CLG, ang. *British Association of Dermatologists and UK Cutaneous Lymphoma Group* – Brytyjskie Towarzystwo Dermatologiczne i Angielska Grupa ds. Chłoniaków Skóry; EORTC, ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja ds. Badań i leczenia Raka

## Wytyczne polskie

| Organizacja <sup>22</sup> | Rok wydania      | Cel   |
|---------------------------|------------------|---|
| PTOK                      | 2020 [PTOK 2020] | Zalecenia dotyczące diagnozowania i leczenia SS |

Jak wskazano we wszystkich odnalezionych dokumentach, leczenie zależne jest od stadium zaawansowania choroby. Często jest ono również zindywidualizowane w zależności od cech klinicznych chorego i obecności chorób współistniejących. Zgodnie z wytycznymi *PTOK 2020*, ze względu na brak jednolitych rekomendacji dotyczących leczenia, decyzję o wyborze terapii u chorych z MF lub SS należy podjąć na podstawie doświadczenia klinicznego lekarza [PTOK 2020].

W przypadku nawrotu choroby lub u chorych, u których nie uzyskano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie ogólnoustrojowe zaleca się powtórzenie stosowanego leczenia (zazwyczaj alternatywnym schematem), a dopiero po jego niepowodzeniu rozważenie leczenia II rzutu [PTOK 2020, NCCN 2021].

### Mogamulizumab wskazano jako preferowaną i skuteczną opcję terapeutyczną

- u chorych z SS z dużym obciążeniem komórkami Sézary’ego, w leczeniu choroby odpornej na  $\geq 1$  wcześniejszą terapię oraz
- w leczeniu MF oraz SS w zaawansowanych stadiach choroby [PTOK 2020, NCCN 2021].

Zgodnie z informacjami zawartymi w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Poteligeo®*, niniejszy produkt leczniczy wskazany jest do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z MF lub SS, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. W związku z tym w niniejszym rozdziale szczegółowo przedstawiono rekomendowane opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Odstąpiono natomiast od przedstawienia terapii rekomendowanych jako leczenie pierwszego wyboru.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>22</sup> PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej



**Tabela 9.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego**

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia  |
|--------------------------------------|--|
| PTOK 2020                            | <p><b>Leczenie II i kolejnych linii:</b></p> <p><b><u>MF/SS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mogamulizumab powinien znaleźć się wśród leków drugiej linii leczenia w zaawansowanym MF i SS;</b></li> </ul> <p><b><u>MF</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fotochemioterapia psoralenem i światłem ultrafioletowym A (PUVA, ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>) + retinoidy (acytretyna, izotretynoina), reksynoidy (beksaroten) lub IFN-<math>\alpha</math> w dawce 3-5 MU 3 razy w tyg.;</li> <li>• beksaroten p.o. w dawce do 300 mg/m<sup>2</sup>, u chorych na MF, którzy nie odpowiedzieli na inną terapię ogólnoustrojową;</li> <li>• metotreksat p.o. w dawce 20-100 mg tygodniowo (w 3 dawkach podzielonych przez 12 h co 7 dni), można łączyć z glikokortykosteroidami, PUVA i IFN-<math>\alpha</math>;</li> <li>• inhibitory deacetylazy histonowej (HDACi, ang. <i>histone deacetylase inhibitor</i>): worinostat i depsipeptyd (14 mg/m<sup>2</sup> w dniach 1., 8. i 15., w cyklach co 28 dni) zostały zatwierdzone przez FDA w II i kolejnej linii;</li> <li>• panobinostat (20 mg 3 razy/tydz.) u chorych poddanych minimum 2 terapiom ogólnoustrojowym, leczonych oraz nieleczonych wcześniej beksarotenem;</li> <li>• w przypadku braku skuteczności lub dostępności leczenia zaleca się próbę leczenia w ramach badań klinicznych przed wdrożeniem systemowej chemioterapii (CTH);</li> <li>• do rozważenia: pembrolizumab, pralatreksat, romidepsyna, alemtuzumab i lenalidomid;</li> <li>• klasyczna CTH powinna stanowić ostatni wybór. U chorych z powolną progresją choroby CTH można rozpocząć od chlorambucylu p.o. w dawce 4 mg/dobę lub etopozydu w dawce 50 mg/dobę, natomiast u chorych z gwałtowną progresją CTH zaleca się rozpocząć od gemcytabiny i.v. (6 cykli, 1200 mg/m<sup>2</sup>), liposomalnej doksorubicyny i.v. (40 mg/m<sup>2</sup> raz/mies.) lub pegylowanej liposomalnej doksorubicyny (20 mg/m<sup>2</sup> raz/mies.). Czas stosowania doustnej CTH zależy od jej tolerancji i skuteczności;</li> <li>• <u>u chorych opornych na wcześniejsze leczenie lub tych z zaawansowaną limfadenopatią i/lub zajęciem narządów (IVA-IVB), u których konieczna jest szybka redukcja masy guza: wielolekowa CTH (jako jedna z ostatnich opcji): CHOP, EPOCH (etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, prednizon), ESHAP (etopozyd, cisplatyna, duże dawki arabinozydu cytozyny, metylprednizolon) czy kładrybiny/fludarabiny w połączeniu z cyklofosfamidem (schemat CC/FC);</u></li> <li>• stosowanie analogów zasad purynowych (kładrybina, fludarabina) i wielolekowej CTH u chorych na CTCL wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażeń;</li> <li>• <u>oporne na leczenie MF IIB, III i IV: zaleca się temizolomid;</u></li> <li>• <u>młodzi chorzy z MF w stadiach III-IV, w dobrym stanie ogólnym, u których nie uzyskano efektu po zastosowaniu IFN<math>\alpha</math>, beksarotenu, HDACi lub <i>denileukin diftitox</i>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ przed rozpoczęciem leczenia cytostatycznego należy rozważyć przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, ang. <i>allo-genic hematopoietic stem cell transplantation</i>).</li> </ul> </li> </ul> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p><b>SS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od metotreksatu w dawce 15-25 mg/tydz. lub chlorambucylu w dawce 2-4 mg/dobę. Małe dawki metotreksatu są dobrze tolerowane i można je podawać długotrwale przez kilka lat;</li> <li>• podobne zasady stosowania CTH jak w MF;</li> <li>• u chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się CTH gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną;</li> <li>• u młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, należy rozważyć allo-HSCT.</li> </ul>   |
| NCCN 2020                            | <p><b>MF/SS</b></p> <p>Optymalne leczenie dla chorego jest często zindywidualizowane na podstawie objawów, drogi podania leczenia, toksyczności leczenia i ogólnych celów terapii.</p> <p><b>Leczenie II i kolejnych linii</b></p> <p><b>Stadium IA (tylko ograniczone zajęcie skóry, &lt;10% BSA)</b></p> <p><u>nawrót z chorobą skóry T1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie ukierunkowane na skórę (ograniczone do skóry/miejscowe) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami ukierunkowanymi na skórę [2A]:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ miejscowa radiacja (8-12 Gy; 24-30 Gy dla zmian jednoogniskowych) [2A];</li> <li>○ fototerapia (UVB, NB-UVB w przypadku zmian rumieniowych/zmian naciekowych, PUVA/UVA-1 dla grubszych zmian naciekowych lub guzów) [2A];</li> <li>○ miejscowa karmustyna [2B];</li> <li>○ miejscowe kortykosteroidy [2A];</li> <li>○ miejscowy imikwimod [2A];</li> <li>○ miejscowa mechloreتامina [iperyt azotowy] [2A];</li> <li>○ miejscowe retinoidy (beksaroten, tazaroten) [2A];</li> </ul> </li> <li>• przy zajęciu krwi B1 rozważyć terapię jak przy stadium III (erythrodermia) [2B]:</li> </ul> <p><u>nawrót w stadium &gt;IA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie jak dla poszczególnych stadiów choroby [2A];</li> </ul> <p><u>niewystarczająca odpowiedź na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresja do stadiów &gt;IA podczas terapii ukierunkowanych na skórę: leczenie jak dla poszczególnych stadiów choroby [2A];</li> <li>• choroba oporna na &gt;1 wcześniejszą terapię:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapia ogólnoustrojowa ± terapie ukierunkowane na skórę:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SYST-CAT A: preferowane: <b>mogamulizumab</b>, brentuksymab vedotin, beksaroten, fotofereza pozaustrojowa, IFN-α-b2 lub IFN-γ-1b, metotreksat (≤50 mg/tydz.), romidepsyna, worinostat [2A]; inne rekomendowane: acytretyna, tretynoina, izotretynoina [2A];</li> <li>▪ terapie ukierunkowane na skórę (ograniczone do skóry/miejscowe) (opisane jak wyżej) [2A];</li> </ul> </li> <li>○ rozważenie radioterapii, jeśli nie była stosowana wcześniej [2A];</li> </ul> </li> </ul> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ badania kliniczne;</li> <li>• <u>uporczywa choroba skóry T1</u>: przy zajęciu krwi B1 rozważyć terapię jak przy stadium III (erythrodermia) [2B];</li> </ul> <p><b>Stadium IB (choroba ograniczona do skóry z <math>\geq 10\%</math> BSA) – Stadium IIA</b></p> <p><u>mniejsze obciążenie chorobami skóry:</u><br/> <u>nawrót z niskim obciążeniem chorobami skóry</u>: terapie ukierunkowane na skórę (ograniczone do skóry/miejscowe) w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi terapiami ukierunkowanymi na skórę [2A];<br/> <u>niewystarczająca odpowiedź na leczenie</u>: progresja do &gt;IB-IIA: leczenie jak dla poszczególnych stadiów choroby [2A];</p> <p><u>większe obciążenie chorobami skóry:</u><br/> <u>nawrót choroby T1-T2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>terapię ukierunkowaną na skórę (uogólnioną):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ fototerapia (UVB, NB-UVB w przypadku zmian w postaci plam/cienkich blaszek, PUVA/UVA-1) [2A];</li> <li>○ miejscowe kortykosteroidy [2A];</li> <li>○ miejscowe retinoidy (beksaroten, tazaroten) [2A];</li> <li>○ TSEBT (12-36 Gy) [2A];</li> </ul> </li> <li>• terapie ogólnoustrojowe (SYST-CAT A, terapie ukierunkowane na skórę) ± terapie ukierunkowane na skórę [2A];</li> <li>• terapie skojarzone ± terapie ukierunkowane na skórę [2A]: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapie skojarzone ogólnoustrojowa + ukierunkowana na skórę: fototerapia + fotofereza pozaustrojowa, fototerapia + IFN-<math>\alpha</math>-2b/IFN-<math>\gamma</math>-1b; fototerapia + retinoid, TSEBT + fotofereza pozaustrojowa [2A];</li> <li>○ terapie skojarzone ogólnoustrojowa + ogólnoustrojowa: fotofereza pozaustrojowa + IFN-<math>\alpha</math>-2b/IFN-<math>\gamma</math>-1b, fotofereza pozaustrojowa + retinoid, fotofereza pozaustrojowa + retinoid + IFN-<math>\alpha</math>-2b/IFN-<math>\gamma</math>-1b, retinoid + IFN-<math>\alpha</math>-2b/IFN-<math>\gamma</math>-1b [2A];</li> </ul> </li> <li>• przy zajęciu krwi B1 rozważyć terapię jak przy stadium III (erythrodermia) [2B];</li> </ul> <p><u>nawrót choroby w stadium &gt;IB-IIA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie jak dla poszczególnych stadiów choroby [2A];</li> </ul> <p><u>choroba oporna na leczenie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne [2A];</li> <li>• TSEBT, jeśli nie stosowano wcześniej [A2];</li> <li>• terapie skojarzone ± terapie ukierunkowane na skórę [2A];</li> </ul> <p><u>uporczywa choroba skóry T1-T2</u>: przy zajęciu krwi B1 rozważyć terapię jak przy stadium III (erythrodermia) [2B];</p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p><b>Stadium IIB</b></p> <p><u>ograniczone zmiany nowotworowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby T1-2: leczenie jak w stadium IA lub IB-IIA [2A];</li> <li>• nawrót choroby T3 w ograniczonym zakresie/uporczywe ograniczone zmiany nowotworowe T1-T3: miejscowa radioterapia i/lub terapie ukierunkowane na skórę lub terapie ogólnoustrojowe (SYST-CAT A, ukierunkowane na skórę) ± miejscowa radioterapia [2A];</li> <li>• nawrót w stadium &gt;IIB (również po niepowodzeniu leczenia): leczenie jak dla poszczególnych stadiów [2A];</li> </ul> <p><u>uogólnione zmiany nowotworowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót choroby T1-2: leczenie jak w stadium IA lub IB-IIA [2A];</li> <li>• nawrót choroby T3/uporczywe uogólnione zmiany nowotworowe T1-T3:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TSEBT (można rozważyć adjuwantową terapię ogólnoustrojową SYST-CAT A po TSEBT w celu poprawy czasu trwania odpowiedzi) [2A] lub</li> <li>○ terapie ogólnoustrojowe SYST-CAT A ± terapie ukierunkowane na skórę [2A];</li> <li>○ terapie ogólnoustrojowe SYST-CAT B ± terapie ukierunkowane na skórę [2A]:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SYST-CAT B: preferowane: brentuksymab vedotin, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, pralatreksat (niskie lub standardowe dawki) [2A]; użyteczne w pewnych przypadkach<sup>23</sup>: alemtuzumab [2A], chlorambucyl [2A], cyklofosfamid [2A], etopozyd [2A], pentostatyna [2A], temozolomid przy zajęciu OUN [2A], bortezomib [2B], pembrolizumab [2B], wielolekowa CTH [2A];</li> </ul> </li> <li>○ terapie skojarzone ± terapie ukierunkowane na skórę [2A];</li> </ul> </li> <li>• choroba oporna na kilka terapii:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ terapie ogólnoustrojowe transformacji wielkokomórkowej (LCT, ang. <i>Large-cell transformation</i>): preferowane: brentuksymab vedotin, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, pralatreksat (niskie lub standardowe dawki), romidepsyna, wielolekowa CTH [2A]; użyteczne w pewnych przypadkach<sup>24</sup>: alemtuzumab [2A], chlorambucyl [2A], cyklofosfamid [2A], etopozyd [2A], pentostatyna [2A], temozolomid przy zajęciu OUN [2A], bortezomib [2B], pembrolizumab [2B], wielolekowa CTH [2A] lub;</li> <li>○ badania kliniczne [2A] lub;</li> <li>○ rozważenie allo-HSCT [2A];</li> </ul> </li> <li>• nawrót w stadium &gt;IIB (również po niepowodzeniu leczenia): leczenie jak dla poszczególnych stadiów [2A];</li> </ul> <p><b>Stadium III (choroba erytrodemiczna)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nawrót/choroba uporczywa:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ preferowane: terapie skojarzone, SYST-CAT A ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę [2A]; inne rekomendowane: SYST-CAT B ±</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>23</sup> Choroba nawrotowa/oporna na leczenie wymagająca terapii ogólnoustrojowej

<sup>24</sup> Choroba nawrotowa/oporna na leczenie wymagająca terapii ogólnoustrojowej

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p>uogólnione terapie ukierunkowane na skórę, alemtuzumab, pembrolizumab [2A];</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót w stadium &gt;III/progresja w stadium &gt;III: <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie jak w stadium IV [2A];</li> </ul> </li> <li>choroba oporna na kilka terapii: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne [2A];</li> <li>terapię skojarzone, <b>mogamulizumab</b> ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę, romidepsyna ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę [2A]; inne rekomendowane: SYST-CAT A (opcje inne niż preferowane), SYST-CAT B, alemtuzumab, pembrolizumab [2A];</li> <li>rozważenie allo-HSCT [2A];</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Stadium IV zespół SS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót/choroba uporczywa: <ul style="list-style-type: none"> <li>niskie/umiarkowane obciążenie (całkowita liczba komórek Sézary'ego &lt;5 K/mm<sup>3</sup>): preferowane: terapię skojarzone, SYST-CAT A ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę [2A]; inne rekomendowane: SYST-CAT B ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę, alemtuzumab, pembrolizumab [2A];</li> <li>wyższe obciążenie (całkowita liczba komórek Sézary'ego &gt;5 K/mm<sup>3</sup>): preferowane: terapię skojarzone, <b>mogamulizumab</b> ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę, romidepsyna ± uogólnione terapie ukierunkowane na skórę [2A]; inne rekomendowane: SYST-CAT A (opcje inne niż preferowane), SYST-CAT B, alemtuzumab, pembrolizumab [2A];</li> </ul> </li> <li>choroba oporna na kilka terapii: rozważyć allo-HSCT, badania kliniczne [2A];</li> </ul> <p><b>Stadium IV / choroba trzewna (narząd lity)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót/ uporczywa choroba: terapię ogólnoustrojowe (SYST CAT B) lub LCT ± radioterapia dla kontroli miejscowej [2A];</li> <li>terapia oporna na kilka terapii: badania kliniczne, rozważyć allo-HSCT</li> </ul> <p><b>Stadium LCT</b></p> <p><u>ograniczone zmiany skórne z LCT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót/uporczywa choroba: radioterapia (preferowane) zmian z LCT i leczenie zależne od stadium [2A];</li> <li>choroba oporna na kilka terapii: leczenie ogólnoustrojowe LCT i leczenie zależne od stadium, należy rozważyć allo-HSCT, badania kliniczne [2A];</li> </ul> <p><u>uogólnione zmiany skórne lub pozaskórne z LCT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nawrót/uporczywa choroba: terapia ogólnoustrojowa LCT ± terapię ukierunkowane na skórę [2A];</li> <li>choroba oporna na kilka terapii: należy rozważyć allo-HSCT, badania kliniczne [2A].</li> </ul> |
| BAD/UK CLG 2018                      | <p><b>MF/SS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>wskazano, iż mogamulizumab będzie odgrywał kluczową rolę w algorytmie leczenia umiarkowanych/zaawansowanych stadiów MF/SS, które są odporne na co najmniej jedno leczenie ogólnoustrojowe;</u></b></li> <li>CTH należy brać pod uwagę jako leczenie paliatywne;</li> </ul>  |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>allo-HSCT nie należy brać pod uwagę w zaawansowanych stadiach MF/SS [siła rekomendacji A];</li> <li>allo-HSCT o zmniejszonej intensywności należy rozważyć w wybranych grupach chorych z zaawansowanym MF/SS w celu utrwalenia odpowiedzi na leczenie [siła rekomendacji B].</li> </ul> <p><b>MF</b></p> <p><b>Stadium IA-IIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>II linia leczenia</u>: beksaroten; IFN, TSEBT dla węzłów chłonnych, tkanek miękkich lub chłoniaka trzewnego, opcje z I linii leczenia: terapie ukierunkowane na skórę (sterydy miejscowe, UVB, PUVA, radioterapia skóry, miejscowo iperyt azotowy) [siła rekomendacji C];</li> <li><u>III linia leczenia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: badania kliniczne, opcje z leczenia stadium IIB [siła rekomendacji C].</li> </ul> <p><b>Stadium IIB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>II linia leczenia</u>: brentuksymab vedotin, badania kliniczne, opcje z I linii leczenia: terapie ukierunkowane na skórę (sterydy miejscowe, UVB, PUVA, radioterapia skóry, miejscowo iperyt azotowy) [siła rekomendacji C], TSEBT, beksaroten, IFN [siła rekomendacji C];</li> <li><u>III linia leczenia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: CTH, allo-HSCT o zmniejszonej intensywności, badania kliniczne [siła rekomendacji D (GPP)].</li> </ul> <p><b>Stadium III</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>II linia leczenia</u>: brentuksymab vedotin, badania kliniczne, alemtuzumab (w dawce 30 mg 3 razy/tydz.), opcje z I linii leczenia: terapie ukierunkowane na skórę (sterydy miejscowe, UVB, PUVA, radioterapia skóry, miejscowo iperyt azotowy) [siła rekomendacji C], metotreksat, beksaroten, IFN [siła rekomendacji C], fotofereza pozaustrojowa;</li> <li><u>III linia leczenia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: CTH, TSEBT, allo-HSCT o zmniejszonej intensywności, badania kliniczne [siła rekomendacji D (GPP)].</li> </ul> <p><b>Stadium IVA2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>II linia leczenia</u>: brentuksymab vedotin, beksaroten, allo-HSCT o zmniejszonej intensywności, badania kliniczne, opcje z I linii leczenia: terapie ukierunkowane na skórę (sterydy miejscowe, UVB, PUVA, radioterapia skóry [siła rekomendacji C], miejscowo iperyt azotowy) [siła rekomendacji C], EBRT, CTH;</li> <li><u>III linia leczenia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: badania kliniczne [siła rekomendacji D (GPP)].</li> </ul> <p><b>Stadium IVB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>II linia leczenia</u>: badania kliniczne, beksaroten, brentuksymab vedotin [siła rekomendacji B], opcje z I linii leczenia: terapie ukierunkowane na skórę (sterydy miejscowe, UVB, PUVA, radioterapia skóry, miejscowo iperyt azotowy) [siła rekomendacji C], EBRT, CTH;</li> <li><u>III linia leczenia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: badania kliniczne [siła rekomendacji D (GPP)], allo-HSCT o zmniejszonej intensywności (tylko gdy chory ma trwałą całkowitą odpowiedź na leczenie).</li> </ul> <p><b>SS</b></p> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p><b>Stadium IVA1-IVA2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: CTH, alemtuzumab [siła rekomendacji C], brentuksymab vedotin, allo-HSCT o zmniejszonej intensywności, badania kliniczne [siła rekomendacji C];</li> <li>• <u>III linia leczenia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: badania kliniczne [siła rekomendacji C].</li> </ul> <p><b>Stadium IVB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: CTH, brentuksymab vedotin [siła rekomendacji B], beksaroten, badania kliniczne [siła rekomendacji D (GPP)];</li> <li>• <u>III linia (postępująca choroba i wyczerpane opcje pierwszej i drugiej linii)</u>: badania kliniczne [siła rekomendacji D (GPP)].</li> </ul>   |
| ESMO 2018                            | <p><b>MF/SS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mogulizumab wykazał znaczącą skuteczność kliniczną w MF/SS, szczególnie u chorych z zajęciem krwi;</b></li> <li>• w MF i jego odmianach zaleca się konserwatywne podejście terapeutyczne dostosowane do stadium zaawansowania;</li> <li>• wielolekowa CTH jest wskazana tylko u chorych z MF z wysuniętymi węzłami chłonnymi lub zajęciem narządów trzewnych (stadium IV) lub u chorych z rozległym stadium guza MF, których nie można kontrolować za pomocą terapii ukierunkowanych na skórę i immunomodulujących, lub u których nieskuteczna była jednolekowa CTH;</li> <li>• miejscowe łagodzenie zmian skórnych i pozaskórnych w MF można osiągnąć za pomocą miejscowej radioterapii w dawce do <math>\geq 8</math> Gy [III, A];</li> <li>• u młodych chorych z opornym, postępującym MF lub SS należy rozważyć allo-HSCT [IV, C].</li> </ul> <p><b>MF</b></p> <p><b>Stadium IA-IIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: terapie ukierunkowane na skórę (głównie PUVA) + reinoidy [III, B], terapie ukierunkowane na skórę (głównie PUVA) + IFN-<math>\alpha</math> [III,B], retinoidy [III,B], IFN-<math>\alpha</math> [III,B], retinoidy + IFN-<math>\alpha</math> [II,B], TSEBT [IV, A];</li> </ul> <p><b>Stadium IIB</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: gemcytabina [IV, B], liposomalna doksorubicyna [IV, B], brentuksymab vedotin [II, B], wielolekowa CTH [IV, B], allo-HSCT [V, C];</li> </ul> <p><b>Stadium III</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: TSEBT [IV, B] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TSEBT podawano w dawkach całkowitych 30–36 Gy, ale ostatnio stosuje się niższe dawki (10–12 Gy) z korzyścią w postaci krótszego czasu leczenia, mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych i możliwości ponownego leczenia [III, A]</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Stadium IV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: wielolekowa CTH [IV, B], allo-HSCT [V, C];</li> </ul> <p><b>SS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>II linia leczenia</u>: alemtuzumab w niskich dawkach (10 mg podskórnie, 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni) [IV, A], gemcytabina [V, B], liposomalna doksorubicyna [V, B], wielolekowa CTH [IV, B], allo-HSCT [IV, C];</li> </ul> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia  |
|--------------------------------------|--|
| EORTC 2017                           | <p><b><u>MF</u></b></p> <p><b>Stadium IA, IIA, IB</b></p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie ogólnoustrojowe (najczęściej łączone z PUVA, szeroko stosowane są również kombinacje z innymi metodami leczenia i ze sobą): retinoidy (w tym agoniści RAR i RXR) [poziom dowodów 2], IFN-α [poziom dowodów 2];</li> <li>• TSEBT (głównie T2B) [poziom dowodów 2];</li> <li>• niskie dawki metotreksatu [poziom dowodów 4].</li> </ul> <p><b>Stadium IIIA i B</b></p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jednolekowa CTH (gemcytabina, pegylowana liposomalna dokсорubicyna) [poziom dowodów 3];</li> <li>• allo-HSCT (głównie u młodszych chorych, dobrze funkcjonujących, cierpiących na zaawansowane stadia choroby, o niskim obciążeniu nowotworem w momencie przeszczepienia, a jednocześnie o wysokim przewidywalnym ryzyku progresji i złym rokowaniu) [poziom dowodów 3];</li> </ul> <p><b>Stadium IIB</b></p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wielolekowa CTH (najczęściej schemat CHOP) [poziom dowodów 3];</li> <li>• allo-HSCT (głównie u młodszych chorych, dobrze funkcjonujących, cierpiących na zaawansowane stadia choroby, o niskim obciążeniu nowotworem w momencie przeszczepienia, a jednocześnie o wysokim przewidywalnym ryzyku progresji i złym rokowaniu) [poziom dowodów 3];</li> </ul> <p><b>Stadium IVA i IVB (w przypadku IVA1 zastosowanie mogą mieć terapie jak w leczeniu SS)</b></p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH (gemcytabina, pegylowana liposomalna dokсорubicyna, CHOP i schematy podobne do CHOP, preferowana jednolekowa CTH) [poziom dowodów 3];</li> <li>• radioterapia w monoterapii lub w skojarzeniu z terapiami ogólnoustrojowymi (TSEBT i miejscowa) [poziom dowodów 4];</li> <li>• alemtuzumab (głównie w B2) [poziom dowodów 4];</li> <li>• allo-HSCT [poziom dowodów 3];</li> </ul> <p><b><u>SS</u></b></p> <p><u>II linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CTH (gemcytabina, pegylowana liposomalna dokсорubicyna, CHOP i schematy podobne do CHOP) [poziom dowodów 3];</li> <li>• alemtuzumab (głównie w B2) [poziom dowodów 4];</li> <li>• allo-HSCT (głównie u młodszych chorych, dobrze funkcjonujących, cierpiących na zaawansowane stadia choroby, o niskim obciążeniu nowotworem w momencie przeszczepienia, a jednocześnie o wysokim przewidywalnym ryzyku progresji i złym rokowaniu) [poziom dowodów 3];</li> </ul> |



| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia  |
|--------------------------------------|--|
|                                      | <p><b><u>MF/SS</u></b><br/>                     Leczenie podtrzymujące po osiągnięciu remisji (terapię należy wybrać w oparciu o skuteczność, tolerancję, łatwość użycia i wydajność [poziom dowodów 5 (zazwyczaj)]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fotofereza pozaustrojowa, IFN-<math>\alpha</math>, niskie dawki metotreksatu, mechloretamina, PUVA, retinoidy, miejscowe kortykosteroidy, UVB.</li> </ul> |

Dane na temat siły rekomendacji oraz poziomów wiarygodności przedstawionych dowodów zostały przedstawione w Załączniku znajdującym się w Rozdziale 8.2.

### 3.8.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

### 3.8.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Bezpieczeństwo, jakość i skuteczność terapii są kluczowymi kryteriami oceny przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu. Oprócz tego w przypadku chorób nowotworowych niezwykle ważna jest także tolerancja leczenia. Innowacyjne metody leczenia, wykazujące skuteczność kliniczną i umożliwiające poprawę jakości życia chorych powinny być umieszczane na listach refundacyjnych. Niestety nadal istnieje wiele niezaspokojonych potrzeb w leczeniu chorób nowotworowych [Więckowska 2020].

Pierwotne chłoniaki skóry, w tym CTCL, należą do najczęściej występujących chłoniaków nieziarnicznych o lokalizacji pozawęzłowej. W związku z rozbudowaną symptomatologią zmian skórnych, często niejednoznacznym obrazem histologicznym oraz dużym zróżnicowaniem postaci, które cechują się odmiennym przebiegiem klinicznym, chłoniaki skóry niejednokrotnie stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne [Batycka-Baran 2009, Gilson 2019].

[Redacted text block]

---

CTCL mają przewlekły, nawracający przebieg, a ich najczęstszymi podtypami są ziarniniak grzybiasty i zespół Sézary'ego. Choroba w zaawansowanym stadium (IIB-IVB) najczęściej postępuje szybko, a chorzy mają gorsze rokowania (mediana całkowitego przeżycia wynosi 3-5 lat) [Beynon 2014, Scarisbrick 2021].

Należy podkreślić, że MF i SS charakteryzują się dużą różnorodnością cech klinicznych, biologicznych i molekularnych, dlatego też konieczne jest indywidualne podejście do wyboru odpowiedniego dla każdego chorego sposobu postępowania. Podczas wyboru leczenia należy wziąć pod uwagę także stopień zajęcia chorobą poszczególnych narządów i tkanek [Kim 2021].

Celem leczenia CTCL jest zmniejszenie objawów i zapobieganie progresji choroby. Jednakże zalecenia dotyczące leczenia są często oparte na dowodach niskiej jakości, co wynika z braku dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań klinicznych i wytycznych dotyczących leczenia, a zatwierdzone leki różnią się znacznie w zależności od krajów i regionów [Scarisbrick 2021]. Dodatkowo, ze względu na niską częstość występowania CTCL niewiele jest leków ogólnoustrojowych zarejestrowanych w leczeniu MF i SS. Nie zdefiniowano również standardowego leczenia początkowego oraz standardowych terapii dla chorych z chorobą oporną lub zaawansowaną. Ponadto odpowiedź na stosowane leczenie najczęściej jest niecałkowita oraz często obserwuje się nawrót choroby [Beynon 2014, EMA 2018, Scarisbrick 2021].

Brentuksymab wedotyny ze względu na mechanizm działania jest stosowany jedynie w populacji chorych z obecną ekspresją cząsteczki CD30, co znacznie ogranicza możliwości jego stosowania w populacji chorych z CTCL. Ponadto brakuje danych dotyczących skuteczności stosowania BW u chorych z SS, co podkreśla dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą w tej grupie chorych [EMJ 2021].

W związku z małą liczbą dostępnych opcji leczenia u chorych z MF i SS często nie ma możliwości zmiany terapii w przypadku progresji lub nawrotu choroby i chorzy zmuszeni są podjąć ponowną próbę leczenia lub kontynuować leczenie lekiem, który nie wykazał skuteczności. Takie działanie wiąże się ze znacznym spadkiem jakości życia chorych, którzy przez długi czas obciążeni są objawami postępującej choroby. Obecnie stosowane terapie rzadko prowadzą do trwałych remisji lub tracą na skuteczności z czasem, a ze względu na małą liczbę dostępnych terapii chorzy nierzadko zmuszeni są do podjęcia ponownej próby leczenia lekiem, który nie wykazał skuteczności. Takie działanie wiąże się ze znacznym

---

---

spadkiem jakości życia chorych, którzy przez długi czas obciążeni są objawami postępującej choroby, licznymi zdarzeniami niepożądanymi, stresem oraz częstymi wizytami lekarskimi [Haun 2019, Scarisbrick 2021, Tsang 2018].

Jak wskazano w stanowisku polskich ekspertów z 2018 roku dotyczącym leczenia chorych na pierwotne chłoniaki skóry, dostępne metody terapii (z wyjątkiem allo-HSCT w wybranych sytuacjach klinicznych) nie dają możliwości wyleczenia chorego na CTCL. Przeszczepienie allogenicznym krwiotwórczym komórkom macierzystym również rzadko znajduje zastosowanie ze względu na duże ryzyko poważnych powikłań i zgonu chorych [Sokołowska-Wojdyło 2018]. Chorzy skarżą się także na zdarzenia niepożądane stosowanych leków, u części z nich w wyniku terapii rozwinęły się współistniejące, przewlekłe choroby, takie jak cukrzyca typu 2 czy neuropatia obwodowa. Chorzy podkreślają również, że ważniejsza jest dla nich jakość życia, niż próby leczenia, które ją obniżają oraz nie przynoszą oczekiwanych efektów [Bhat 2020]. Regularne wizyty lekarskie wiążą się ze stresem oraz dużym obciążeniem finansowym spowodowanym regularnymi dojazdami. Cotygodniowe podanie leku negatywnie wpływa również na funkcjonowanie społeczne oraz dyspozycyjność zawodową chorego [Bhat 2020].

W przypadku nawrotu i/lub wielu zmian chorobowych zalecane jest leczenie ogólnoustrojowe, jednak często pomimo stosowanego leczenia obserwuje się kolejne nawroty. Stosowanie HDACi, zwłaszcza worinostatu wydaje się skuteczne u chorych z zaawansowanym MF, jednak podkreśla się jego liczne działania niepożądane. Co więcej, lek ten nie jest dostępny w Polsce [PTOK 2020]. Innym lekiem rekomendowanym w MF/SS jest IFN- $\alpha$ , jednak brakuje wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności jego stosowania w tym wskazaniu. Przeprowadzone badania wskazują na niską częstość uzyskania całkowitej odpowiedzi u chorych z MF/SS w zaawansowanym stadium u chorych przyjmujących tę terapię. Również w przypadku alemtuzumabu oraz retinoidów wnioskowanie nt. ich skuteczności jest oparte na podstawie małych badań lub opisów serii przypadków [BAD 2018]. Ponadto w przypadku beksarotenu stosowanego u chorych, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie ogólnoustrojowe, odpowiedź może wystąpić dopiero po 2-4. miesiącach leczenia, co wiąże się z dużym obciążeniem chorego i spadkiem jakości życia. Dodatkowo stosowanie retinoidów wpływa na gospodarkę lipidową oraz hormonalną, prowadząc do licznych zdarzeń niepożądanych [PTOK 2020]. Chemioterapia również wiąże się z dużą liczbą zdarzeń niepożądanych. Wykazano również, że u chorych z chorobą w stadiach IIB-IVB zastosowanie CTH nie przedłuża czasu przeżycia [PTOK 2020, Scarisbrick 2021]. W przypadku allo-HSCT już po roku u co najmniej połowy chorych obserwowany jest nawrót choroby [Scarisbrick 2021].

---

---

W ocenie skuteczności terapii u chorych z MF i SS podkreśla się również istotność odpowiedzi w poszczególnych tkankach i narządach, z których najistotniejsze są krew i skóra, natomiast w przypadku dostępnych opcji leczenia dane potwierdzające ich skuteczność poza obszarem skóry są ograniczone. Dlatego też, w przypadku choroby w zaawansowanym stadium, która często przebiega z zajęciem krwi, brak wiarygodnych danych sprawia trudność podczas wyboru leczenia [Olsen 2011, Scarisbrick 2018].

Należy podkreślić, że w szczególności w przypadku SS w zaawansowanym stadium istnieje mało dostępnych i skutecznych opcji leczenia ogólnoustrojowego, co jest związane z niską częstością występowania tej choroby, złym rokowaniem oraz zajęciem chorobą wielu narządów [Olsen 2011a].

W związku z powyższym istnieje znaczna potrzeba medyczna, aby zwiększyć dostępność do nowych terapii w leczeniu CTCL, które są ukierunkowane na wszystkie z miejsc potencjalnie zajętych chorobą oraz zapewnią trwałą odpowiedź na leczenie [EMA 2018].

Innowacyjne terapie mają wpływ nie tylko na skuteczność leczenia, ale także na szybszy powrót chorych do pracy, co oznacza mniejsze obciążenie dla opieki społecznej i wyższe dochody podatkowe. Dostęp do innowacyjnych terapii i stosowanie innowacyjnych leków odgrywają ważną rolę w leczeniu ciężkich, przewlekłych, powszechnych, ale i rzadkich chorób [Więckowska 2020].

Odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę w leczeniu CTCL może stanowić wprowadzenie skutecznego leczenia drugiego rzutu. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe obiecująca jest terapia mogamulizumabem. Mogamulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym selektywnie wiążącym się z receptorem chemokiny C–C typu 4 (CCR4), którego ekspresja jest zwiększona w limfocytach u chorych z MF/SS. Jego mechanizm działania wpływa więc na kluczowy czynnik w migracji złośliwych limfocytów T do skóry, który ulega nadekspresji w CTCL we wszystkich stadiach choroby [EMA 2018, Scarisbrick 2021].

Dodatkowo, jak wskazano w dokumencie EMA, po pierwszym miesiącu leczenia mogamulizumabem zmniejsza się częstość przyjmowania leku z raz na tydzień do raz na dwa tygodnie, co w porównaniu z innymi schematami leczenia, w których należy przyjmować dawkę leku raz na tydzień, wiąże się z poprawą komfortu życia chorych. W dokumencie EMA podkreślono również, że mogamulizumab jest wartościową nową opcją leczenia w MF lub SS [EMA 2018].

---

---

Podsumowując, produkt leczniczy Poteligeo® stosowany w leczeniu dorosłych chorych z MF lub SS, którzy przyjęli wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową, stanowi odpowiedź na istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

---

## 4. Interwencja – mogamulizumab

Produkt leczniczy Poteligeo® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 listopada 2018 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Kyowa Kirin Holdings B.V. Produkt leczniczy Poteligeo® dostępny jest w postaci przejrzystego do lekko opalizującego, bezbarwnego koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 4 mg/ml (jedna fiołka zawiera 20 mg mogamulizumabu w 5 ml).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 10.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Poteligeo®**

|   |  |
|---|--|
| <b>Kod ATC<sup>26</sup></b>             | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne<br>Kod ATC: L01FX09  |
| <b>Działanie leku</b>                   | Mogamulizumab jest defukozylowaną, humanizowaną immunoglobuliną IgG1 kappa, która selektywnie wiąże się z CCR4, sprzężonym z białkiem G receptorem chemokin C–C, który bierze udział w migracji limfocytów do różnych narządów, w tym do skóry, co skutkuje zmniejszeniem liczby komórek docelowych. CCR4 ulega ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych, w tym złośliwych komórek T, takich jak w MF i SS, które charakteryzują się ekspresją CCR4.  |
| <b>Zarejestrowane wskazanie</b>         | Produkt leczniczy Poteligeo® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.   |
| <b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b> | <u>Dawkowanie:</u><br>Zalecana dawka mogamulizumabu to 1 mg/kg mc. podawana w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 60 minut.<br>Produkt leczniczy Poteligeo® podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1. i 15. każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności.<br>Produkt leczniczy Poteligeo® należy podać w czasie 2 dni od dnia planowego podania. Jeśli opóźnienie w podaniu dawki wynosi ponad 2 dni, następną dawkę należy podać jak najszybciej, a następnie wznowić schemat dawkowania, przy czym dawki należy podawać według nowego schematu dni leczenia.<br>Przed podaniem pierwszej infuzji produktu leczniczego Poteligeo® zaleca się zastosowanie premedykacji środkami przeciwgorączkowymi i przeciwhistaminowymi. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją, premedykację należy zastosować przed kolejnymi infuzjami produktu leczniczego Poteligeo®.<br>Nie zaleca się dostosowania dawkowania u chorych z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek oraz u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. |

<sup>26</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

|  |   |
|--|---|
|  | <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Poteligeo<sup>®</sup> jest przeznaczony do podania dożylnego, należy go podawać wyłącznie w infuzji dożylną trwającej co najmniej 60 minut.</p> <p><u>Podawanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozcieńczony roztwór jest kompatybilny z workami infuzyjnymi wykonanymi z polichlorku winylu lub poliolefin;</li> <li>• nie należy mieszać produktu leczniczego Poteligeo<sup>®</sup> z innymi produktami leczniczymi ani nie podawać w infuzji z innymi produktami;</li> <li>• produkt leczniczy Poteligeo<sup>®</sup> przeznaczony jest wyłącznie do podawania dożylnego i nie należy podawać go podskórnie, domięśniowo, w postaci pojedynczego wstrzyknięcia (bolus), ani poprzez szybkie wstrzyknięcie dożylnie;</li> <li>• rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji trwającej co najmniej 60 minut przez linię dożylną z wbudowanym, jałowym filtrem 0,22 µm o małej zdolności wiązania białek (lub podobnym filtrem).</li> </ul> <p><u>Modyfikacje dawki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>reakcje dermatologiczne:</i> U chorych otrzymujących mogamulizumab występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i (lub) o ciężkim nasileniu. W przypadku wystąpienia wysypki (polekowej) stopnia 2 lub 3 (nasilenie umiarkowane lub ciężkie), leczenie mogamulizumabem należy wstrzymać i zastosować odpowiednie leczenie wysypki, do czasu poprawy wysypki do stopnia 1 lub niższego (nasilenie łagodne), kiedy to leczenie mogamulizumabem można wznowić. Leczenie produktem leczniczym Poteligeo<sup>®</sup> należy przerwać na stałe, jeśli wystąpi wysypka zagrażająca życiu (stopnia 4);</li> <li>• <i>reakcje związane z infuzją:</i> Infuzję produktu leczniczego Poteligeo<sup>®</sup> należy czasowo wstrzymać w przypadku wystąpienia reakcji związanych z infuzją o łagodnym do ciężkiego stopniu nasilenia (stopień 1-3), a objawy reakcji należy leczyć. Rozpoczynając ponownie infuzję po ustąpieniu objawów, szybkość infuzji należy zmniejszyć o co najmniej 50%. Jeśli reakcja wystąpi ponownie, należy rozważyć zaprzestanie podawania infuzji. Leczenie produktem leczniczym Poteligeo<sup>®</sup> należy przerwać na stałe, jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją zagrażająca życiu (stopnia 4).</li> </ul> |
| <p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p> | <p>Program lekowy B.66:<br/>Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD-10: C84 )</p>  |
| <p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>                      | <p>Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu nowotworów i powinno być podawane wyłącznie przez osoby należące do fachowego personelu medycznego w miejscu, gdzie dostępny jest zestaw reanimacyjny.</p> <p><u>Przygotowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przed podaniem należy obejrzeć produkt leczniczy Poteligeo<sup>®</sup>, aby sprawdzić czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie jest przebarwiony. Produkt leczniczy Poteligeo<sup>®</sup> to przejrzysty do lekko opalizującego, bezbarwny roztwór. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli zauważy się zmętnienie, przebarwienie lub cząstki stałe;</li> <li>• należy obliczyć wymaganą objętość produktu leczniczego Poteligeo<sup>®</sup> potrzebną do przygotowania roztworu do infuzji dla dawkowania 1 mg/kg na podstawie masy ciała chorego. Obliczoną objętość produktu leczniczego Poteligeo<sup>®</sup> pobrać aseptycznie do strzykawki i przenieść do worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Wymieszać rozcieńczony roztwór delikatnie odwracając worek infuzyjny, nie wstrząsać. Końcowe stężenie rozcieńczonego roztworu powinno wynosić od 0,1 mg/ml do 3,0 mg/ml;</li> </ul>   |



|   |   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• każda fiolka przeznaczona jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy wyrzucić niewykorzystaną część roztworu pozostałą we fiolce zgodnie z lokalnymi przepisami.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy Poteligeo® nie zawiera konserwantów. Po otwarciu, produkt leczniczy Poteligeo® należy rozcieńczyć i natychmiast podać w infuzji.</p> <p>Produkt leczniczy Poteligeo® należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Produktu leczniczego Poteligeo® nie należy zamrażać. Fiolkę należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.</p>   |
| <p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p> | <p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet:</u></p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie leczenia produktem leczniczym Poteligeo® i przez co najmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.</p> <p><u>Ciąża:</u></p> <p>Brak danych dotyczących stosowania mogamulizumabu u kobiet w okresie ciąży. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania mogamulizumabu w okresie ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią:</u></p> <p>Nie wiadomo, czy mogamulizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie IgG przenikają do mleka ludzkiego w czasie kilku pierwszych dni po porodzie, a wkrótce potem ich liczba zmniejsza się do niskich stężeń. W związku z tym, nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią w czasie tego krótkiego okresu. Po upływie tego okresu produkt leczniczy Poteligeo® może być stosowany podczas karmienia piersią, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p><u>Płodność:</u></p> <p>Brak danych dotyczących wpływu mogamulizumabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach oceniających wpływ mogamulizumabu na płodność.</p> <p><u>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:</u></p> <p>Mogamulizumab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu mogamulizumabu może wystąpić zmęczenie.</p>   |
| <p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>                  | <p>Produkt leczniczy Poteligeo® będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Poteligeo® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</p> <p>W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Poteligeo®, należy dokładnie monitorować chorego oraz jego parametry życiowe (przez co najmniej 1 godzinę) i w razie konieczności wdrożyć leczenie podtrzymujące.</p> <p>U chorych otrzymujących mogamulizumab występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i (lub) o ciężkim nasileniu;</p> <p>U chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano występowanie ostrych reakcji związanych z infuzją. Chorych należy objąć ścisłą obserwacją w trakcie podawania infuzji oraz po jej zakończeniu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej, podawanie mogamulizumabu należy wstrzymać natychmiast i na stałe oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją, należy wstrzymać infuzję i wdrożyć odpowiednie leczenie.</p> <p>U chorych z MF lub SS leczonych mogamulizumabem istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń o ciężkim nasileniu i (lub) reaktywacji wirusów. Chorych należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia i należy bezzwłocznie zastosować leczenie.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia mogamulizumabem u chorych należy przeprowadzić badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B.</p> |

|   |   |
|---|---|
| <b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b> | <p>U chorych z dodatnim wynikiem trwającego/przebytego wirusowego zapalenia wątroby typu B zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem specjalizującym się w leczeniu tej choroby w celu uzyskania porady dotyczącej zastosowania odpowiednich środków zapobiegających reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B.</p> <p>Zgłaszano większe ryzyko występowania powikłań przeszczepu, gdy mogamulizumab był podawany na krótko (około 50 dni) przed allo-HSCT. Należy prowadzić dokładne kontrole chorych w celu wykrycia wczesnych objawów powikłań związanych z przeszczepieniem.</p> <p>U chorych leczonych mogamulizumabem obserwowano występowanie zespołu rozpadu guza (TLS, ang. <i>tumour lysis syndrome</i>). U chorych należy dokładnie monitorować stężenie elektrolitów, nawodnienie i czynność nerek za pomocą odpowiednich badań laboratoryjnych i klinicznych, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia, a zasady postępowania powinny być zgodne z najlepszą praktyką medyczną.</p> <p>Chorych, u których występują czynniki ryzyka związane z chorobą serca należy monitorować i należy zastosować odpowiednie środki ostrożności.</p> <p>Mogamulizumabu nie należy podawać podskórnie ani domięśniowo, poprzez szybkie wstrzyknięcie dożylnie, ani w postaci pojedynczego wstrzyknięcia dożylnego (bolus).</p> <p>Bardzo często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaparcia (ICD-10: K59.0), biegunka (ICD-10: K59.1), nudności (ICD-10: R.11), zapalenie jamy ustnej (ICD-10: K12), zmęczenie (ICD-10: R53), obrzęk obwodowy (ICD-10: R60.0), gorączka (ICD-10: R50.0), zakażenia, reakcje związane z infuzją, ból głowy (ICD-10: R51) oraz polekowe wykwity (w tym wysypka) (ICD-10: L27).</p> |
|   | Brak finansowania ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu.   |

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Poteligeo®*, *Obwieszczenie MZ* [ChPL Poteligeo®, Obwieszczenie MZ]

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania mogamulizumabu

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych, wydanych przez zagraniczne organizacje, dotyczących stosowania produktu leczniczego Poteligeo® (mogamulizumab)<sup>27</sup> wskazanego do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;

<sup>27</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- TGA (Australijska Agencja ds. Wyrobów Farmaceutycznych) – <https://www.tga.gov.au/>;
- HAS<sup>28</sup> (Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- SMC (Szkockie Konsorcjum ds. Leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- BASG (Austriacki Urząd Federalny ds. Bezpieczeństwa w Ochronie Zdrowia) – <https://www.basg.gv.at/>;
- AIHTA (Austriacki Instytut do Oceny Technologii Medycznych) – <https://aihta.at/page/homepage/en>;
- KCE (belgijskie centrum wiedzy z zakresu ochrony zdrowia) – <https://kce.fgov.be/>;
- NCPHA (Narodowe Centrum Zdrowia Publicznego i Analiz w Bułgarii) <https://ncpha.government.bg/>;
- NOMA (Norweska Agencja ds. Leków) – <https://legemiddelverket.no/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- NCPE (Narodowe Centrum Farmakoekonomiki) – <https://www.ncpe.ie/about/>.

W wyniku przeszukania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 10 dokumentów odnoszących się do finansowania mogamulizumabu w populacji docelowej.

Wśród odnalezionych dokumentów 5 z nich stanowiło rekomendacje dotyczące finansowania mogamulizumabu: dwa zawierały rekomendacje pozytywne (GBA 2020, NICE 2021), dwa rekomendacje pozytywne warunkowo (wydane przez CADTH i SMC), natomiast jeden

---

<sup>28</sup> W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

dokument zawierał rekomendację negatywną warunkowo (NCPE 2022). Dodatkowo odnaleziono również dokumenty wydane w 2018 roku przez NOMA oraz w 2019 roku przez HAS, jednakże w związku z tym, iż zostały one opublikowane odpowiednio w języku norweskim oraz francuskim, odstąpiono od ich dokładnego przedstawienia [NOMA 2018, HAS 2019].

CADTH wydało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania mogamulizumabu pod warunkiem potwierdzonego histologicznie MF lub SS w stadiach IB, IIA, IIB, III lub IV, niewystarczającej odpowiedzi na co najmniej jedno leczenie ogólnoustrojowe, dobrego stanu zdrowia chorych, braku aktywnych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przepisania produktu leczniczego Poteligeo® wyłącznie przez specjalistę doświadczonego w leczeniu MF lub SS oraz obniżenia ceny produktu leczniczego Poteligeo® [CADTH 2022]. Natomiast SMC wydała pozytywną rekomendację finansowania w przypadku: zaawansowanego MF w stadium  $\geq$ IIB lub SS we wszystkich stadiach, co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej w wywiadzie, braku kwalifikacji do leczenia lub oporności na leczenie brentuksymabem wedotyiny [SMC 2021].

W dokumencie wydanym przez AIHTA w 2018 roku, wskazano jedynie iż mogamulizumab został zakwalifikowany przez ekspertów jako terapia istotnie wpływająca na zasoby finansowe lub znaczną korzyść zdrowotną [AIHTA 2018]. W wyniku wyszukiwania odnaleziono również dokument wydany w 2021 roku przez AWMSG, w którym mogamulizumab wykluczono z oceny ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Poteligeo® nie jest obecnie sprzedawany w Wielkiej Brytanii oraz ze względu na planowane wydanie rekomendacji przez NICE [AWMSG 2021].

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Poteligeo® we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania analizowanej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu<sup>29</sup>. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji.

---

<sup>29</sup> Odstąpiono od przeszukiwania dla komparatorów

**Tabela 11.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

| Terapia                    | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja   | Uzasadnienie  |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------|---|---|
| Mogamulizumab (Poteligeo®) | CADTH 2022                            | Pozytywna warunkowa | Dorośli chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS) po co najmniej jednej wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej        | <p>CADTH opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania mogamulizumabu w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), w przypadku spełnienia określonych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potwierdzone histologicznie MF lub SS w stadiach IB, IIA, IIB, III lub IV;</li> <li>• niewystarczająca odpowiedź na co najmniej jedno leczenie ogólnoustrojowe;</li> <li>• dobry stan zdrowia chorych;</li> <li>• brak aktywnych lub nieleczonych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych;</li> <li>• produkt leczniczy Poteligeo® został przepisany przez specjalistę doświadczonego w leczeniu MF lub SS oraz leczenie prowadzone jest w warunkach ambulatoryjnych pod nadzorem w specjalistycznych klinikach onkologicznych lub ośrodkach prowadzących terapię infuzyjną posiadających doświadczenie w prowadzeniu leczenia ogólnoustrojowego;</li> <li>• cena produktu leczniczego Poteligeo® zostanie obniżona.</li> </ul> <p>Komitet stwierdził, że produkt leczniczy Poteligeo® odpowiada na niektóre z niezaspokojonych potrzeb leczniczych wskazywanych przez chorych, takie jak zapobieganie progresji choroby, poprawa wskaźników odpowiedzi na leczenie oraz potrzeba wdrożenia dodatkowych opcji leczenia. Wskazano jednak, że produkt leczniczy Poteligeo® nie jest efektywny kosztowo w porównaniu z ustalonym postępowaniem klinicznym, dlatego też, aby zapewnić opłacalność kosztową konieczne jest obniżenie jego ceny.</p> |
|                            | NICE 2021                             | Pozytywna           | Dorośli chorzy z zespołem Sézary'ego (SS) z co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową w wywiadzie oraz dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym (MF) z co najmniej dwiema terapiami | NICE opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania mogamulizumabu:   |

| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja  | Uzasadnienie   |
|---------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
|         |                                       |                     | ogólnoustrojowymi w wywiadzie.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu dorosłych chorych z SS z co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową w wywiadzie<sup>30</sup>;</li> <li>w leczeniu dorosłych chorych z MF w stadium IIB lub wyższym z co najmniej dwiema terapiami ogólnoustrojowymi w wywiadzie oraz jeśli mogamulizumab zostanie zapewniony zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Komitet rekomenduje stosowanie produktu leczniczego Poteligeo® ze względu na ograniczone opcje leczenia dla wskazanych populacji oraz ze względu na bardzo dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z zaawansowaną chorobą.</p> <p>Oszacowana opłacalność kosztowa produktu leczniczego Poteligeo® prawdopodobnie zawiera się w zakresie uznanym za dopuszczalny, jednak dowody są niepewne.</p> <p>Brakuje bezpośredniego porównania ze standardowym leczeniem stosowanym w NHS, ponieważ w badaniu RCT mogamulizumab został bezpośrednio porównany z worinostatem, który nie jest dostępny w Wielkiej Brytanii. Ocenę wykonano więc za pomocą porównań pośrednich, które sugerują wyższą skuteczność mogamulizumabu, w porównaniu ze standardowym leczeniem.</p> |
|         | SMC 2021                              | Pozytywna warunkowa | Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS) z co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową w wywiadzie | <p>SMC opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania mogamulizumabu w leczeniu dorosłych chorych z MF lub SS, w przypadku spełnienia określonych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaawansowany MF w stadium <math>\geq</math>IIB lub SS we wszystkich stadiach;</li> <li>co najmniej jedna terapia ogólnoustrojowa w wywiadzie;</li> <li>chorzy nie kwalifikujący się lub są oporni na leczenie brentuksymabem wedotyiny.</li> </ul> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT, wykazano znaczącą przewagę mogamulizumabu nad komparatorem (worinostat) w przeżyciu wolnym od progresji.</p> <p>Rekomendacja ma zastosowanie jedynie w kontekście zatwierdzonego Programu Dostępu Pacjenta zapewniającego wyniki efektywności kosztowej, na których</p>  |

<sup>30</sup> Zastrzeżono, że rekomendacje są aktualne, jeśli mogamulizumab zostanie zapewniony zgodnie z umową handlową.

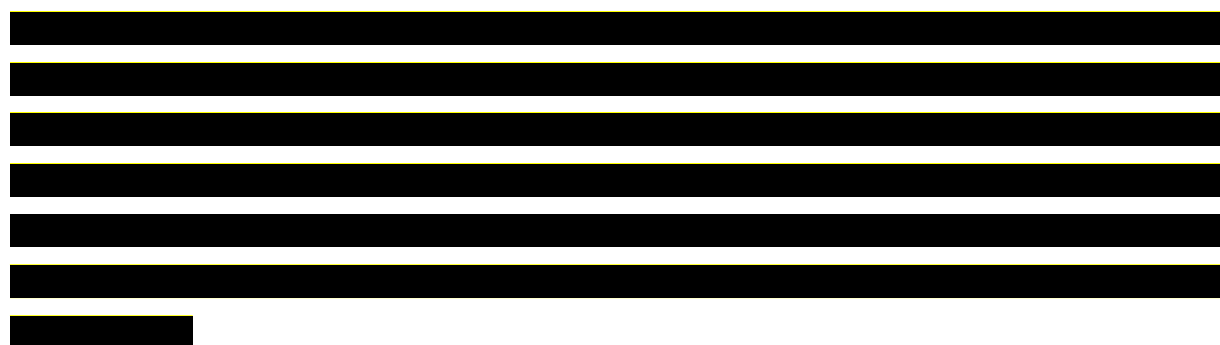
| Terapia | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja  | Uzasadnienie   |
|---------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
|         |                                       |                     |  | oparto decyzje, lub równoważnej lub niższej ceny Programu Dostępu Pacjenta/ceny hurtowej, która jest równoważna lub niższa.  |
|         | G-BA 2020                             | Pozytywna           | Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową | <p>GBA opublikował pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania mogamulizumabu u dorosłych chorych z MF lub SS z co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową w wywiadzie.</p> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT, jednak w badaniu tym komparatorem był worinostat, który nie jest dostępny w Niemczech.</p> <p>W rekomendacji nie oceniono ilościowych korzyści wynikających ze stosowania mogamulizumabu w analizowanej populacji, oceniona została jedynie niewymierna dodatkowa korzyść, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową. Komisja zwróciła uwagę, że w związku z ograniczonym znaczeniem badania RCT w Niemczech istnieją wątpliwości w interpretacji jego wyników. Komisja szacuje, że ograniczenia te są na tyle znaczące, że pomimo wykazania znaczących korzyści i uwzględnienia danych o profilu bezpieczeństwa nie jest możliwe zdefiniowanie wielkości dodatkowej korzyści ogółem.</p> |
|         | NCPE 2022                             | Negatywna warunkowa | Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS), którzy otrzymali co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową | <p>NCPE opublikowało negatywną warunkową rekomendację dotyczącą stosowania mogamulizumabu u dorosłych chorych z MF lub SS z co najmniej jedną terapią ogólnoustrojową w wywiadzie. Rekomendacje ta może zostać zmieniona, jeśli uda się poprawić efektywność kosztową w stosunku do istniejących metod leczenia.</p> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT, w którym komparatorem był worinostat. Komisja zwróciła uwagę, że worinostat nie jest dopuszczony do obrotu w Europie oraz nie jest stosowany w praktyce klinicznej w Irlandii.</p> <p>Komisja wskazała, że niezaspokojona potrzeba kliniczna jest najwyższa u chorych z zaawansowaną chorobą oraz że wielu chorych we wczesnym stadium choroby nie wymaga leczenia ogólnoustrojowego (nie kwalifikuje się do mogamulizumabu); nie jest jednak możliwe zagwarantowanie, że stosowanie mogamulizumabu będzie ograniczone wyłącznie do tej subpopulacji chorych.</p>     |

## 5. Komparatory

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

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

W obowiązującym *Programie lekowym B.66* znajdują się obecnie 2 opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego: beksaroten oraz brentuksymab vedotin. Ponadto obecnie w Polsce finansowanych jest wiele leków stosowanych w ramach chemioterapii, które zostały wskazane w załączniku 8.3.



Komparator ECM obejmuje:

- metotreksat (MTX);
- peginterferonum alfa-2a (INF);
- gemcytabinę;



- 
- terapię skojarzoną CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
  - doksorubicynę liposomalną;
  - etopozyd;
  - TSEBT/TSI;
  - terapię skojarzoną DA-EPOCH (etopozyd, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon);
  - doksorubicynę.<sup>31</sup>

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

---

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |

---

**Tabela 12**  
**Charakterystyka komparatorów**

| Komparator                                     | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny   | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
|--|--|--|---|---|--|--|--|--------------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------|-----|---|-------------|-----|---|-------------|-----|---|-------------|-----|---|-------------|-----|---|-------------|-----|---|--|
| Beksaroten [ChPL Targretin®]                   | Grupa farmakoterapeutyczna: inne środki przeciwnowotworowe; kod ATC: L01XF03 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 marca 2001 r. (data ostatniego przedłużenia: 24 kwietnia 2006 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: Eisai GmbH | Nie jest znany dokładny mechanizm działania beksarotenu w leczeniu CTCL. Beksaroten to syntetyczny związek, który selektywnie wiąże i aktywuje receptory RXR- $\alpha$ , $\beta$ i $\gamma$ . Aktywne receptory działają jako czynniki transkrypcyjne, które regulują procesy takie jak różnicowanie i proliferacja komórek, apoptoza, wrażliwość na insulinę. Receptory RXR mają zdolność do tworzenia heterodimerów z ligandami istotnymi dla funkcji i fizjologii komórki, co wskazuje na większe zróżnicowanie aktywności biologicznej beksarotenu niż związków aktywujących receptory RAR. | <b>Leczenie zmian skórnych w zaawansowanym stadium CTCL, u dorosłych pacjentów z nawrotem po co najmniej jednym leczeniu ogólnym.</b> | Zalecana dawka początkowa beksarotenu to 300 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę. Obliczenie dawki początkowej zgodnie z polem pc wykonuje się następująco:<br><table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dawka początkowa (300 mg/m<sup>2</sup>/dobę)</th> <th rowspan="2">Ilość kapsułek Targretin 75 mg</th> </tr> <tr> <th>Pole pc (m<sup>2</sup>)</th> <th>Całkowita dawka dobową (mg/dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,88 - 1,12</td> <td>300</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>1,13 - 1,37</td> <td>375</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1,38 - 1,62</td> <td>450</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1,63 - 1,87</td> <td>525</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>1,88 - 2,12</td> <td>600</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2,13 - 2,37</td> <td>675</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> | Dawka początkowa (300 mg/m <sup>2</sup> /dobę) |  | Ilość kapsułek Targretin 75 mg | Pole pc (m <sup>2</sup> ) | Całkowita dawka dobową (mg/dobę) | 0,88 - 1,12 | 300 | 4 | 1,13 - 1,37 | 375 | 5 | 1,38 - 1,62 | 450 | 6 | 1,63 - 1,87 | 525 | 7 | 1,88 - 2,12 | 600 | 8 | 2,13 - 2,37 | 675 | 9 | <b>Program lekowy:</b> B.66. Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD -10:C84)<br><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny |
| Dawka początkowa (300 mg/m <sup>2</sup> /dobę) |  | Ilość kapsułek Targretin 75 mg   |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| Pole pc (m <sup>2</sup> )                      | Całkowita dawka dobową (mg/dobę)   |  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| 0,88 - 1,12                                    | 300  | 4  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| 1,13 - 1,37                                    | 375  | 5  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| 1,38 - 1,62                                    | 450  | 6  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| 1,63 - 1,87                                    | 525  | 7  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| 1,88 - 2,12                                    | 600  | 8  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |
| 2,13 - 2,37                                    | 675  | 9  |   |   |  |  |  |                                |                           |                                  |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |             |     |   |  |

| Komparator  | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku | Zarejestrowane wskazanie | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce |     |    |  |
|-------------|-------------------------------------|--|----------------|--------------------------|--|--|-----|----|--|
|             |                                     |  |                |                          | <table border="1" data-bbox="1464 395 1814 466"> <tr> <td data-bbox="1464 395 1581 466">2,38 – 2,62</td> <td data-bbox="1581 395 1697 466">750</td> <td data-bbox="1697 395 1814 466">10</td> </tr> </table> <p data-bbox="1464 475 1814 1388">W przypadku wystąpienia objawów toksyczności dawkę 300 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę można zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę, a następnie do 100 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę, lub przejściowo zaprzestać podawania leku. Jeśli nie występują objawy toksyczności, można z powrotem ostrożnie zwiększyć dawkę. Przy właściwej kontroli klinicznej u pojedynczych pacjentów korzystne mogą być dawki powyżej 300 mg/m<sup>2</sup>pc./dobę. Terapię należy kontynuować, dopóki przynosi korzystne efekty. U osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie standardowych dawek, jednak nie wyklucza się większej wrażliwości na działanie beksarotenu u niektórych starszych chorych. Leczenie beksarotenenem powinien rozpocząć i prowadzić wyłącznie lekarz specjalista z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z CTCL. <u>Sposób przyjmowania:</u> kapsułki należy przyjmować doustnie, w jednej dawce dobowej, do posiłku. Nie należy rozgryzać kapsułki.</p> | 2,38 – 2,62                                  | 750 | 10 |  |
| 2,38 – 2,62 | 750                                 | 10                                       |                |                          |  |  |     |    |  |

| Komparator                             | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny   | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|--|--|--|--|--|--|--|
| Brentuksymab wedotyny [ChPL Adcetris®] | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciał z lekami; kod ATC: L01FX05 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r. (data ostatniego przedłużenia: 16 września 2021 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: Takeda Pharma A/S | Brentuksymab wedotyny stanowi koniugat przeciwciała i leku (ADC, ang. <i>antibody drug conjugate</i> ), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu wedotyny wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna aurystatyna E jednometylowana. Wiązanie aurystatyny E jednometylowanej z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek | <b>Leczenie dorosłych chorych ze skórnym chłoniakiem ziarnicznym T-komórkowym CD30+ u których stosowano uprzednio co najmniej jedno leczenie systemowe.</b><br>Leczenie dorosłych chorych wcześniej nieleczonych z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną oraz leczenie dorosłych chorych z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu | <u>Wcześniej nieleczony chłoniak ziarniczny:</u><br>W leczeniu skojarzonym z chemioterapią zalecana dawka wynosi 1,2 mg/kg, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia przez 6 cykli.<br>Główna profilaktyka ze wspomaganiami czynnikiem wzrostu (G-CSF), stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym chłoniakiem ziarnicznym, u których stosowane jest leczenie skojarzone.<br><u>Chłoniak ziarniczny u chorych ze zwiększonym ryzykiem nawrotu lub progresji choroby:</u><br>Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Chorzy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.<br><u>Chłoniak ziarniczny nawrotowy lub oporny na leczenie:</u><br>Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Alternatywnie leczenie można ewentualnie | <b>Program lekowy:</b><br><u>B.66.:</u> Leczenie chorych na chłoniaki T-komórkowe (ICD – 10:C84)<br><u>B.77.:</u> Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD – 10:C81)<br><b>Poziom odpłatności:</b><br>bezpłatny |

| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku                  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce |
|------------|-------------------------------------|--|---------------------------------|---|--|--|
|            |                                     |  | nowotworowych z ekspresją CD30. | <p>lub progresji choroby po allo-HSCT.</p> <p>Leczenie dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ po allo-HsctSCT, lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy allo-HSCT lub wielolekowa CTH nie stanowi opcji leczenia. Leczenie dorosłych chorych z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL, ang. systemic anaplastic large cell lymphoma) wcześniej nieleczonych w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem. Leczenie</p> | <p>ponowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez chorego. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Chorzy, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie 16 cykli leczenia w czasie ok. roku.</p> <p><u>Wcześniej nieleczony sALCL:</u></p> <p>W leczeniu skojarzonym z chemioterapią zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie przez 6 do 8 cykli. Główna profilaktyka ze wspomaganiami czynnikami wzrostu, stosowana od podania pierwszej dawki, jest zalecana u wszystkich dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym sALCL, u których stosowane jest leczenie skojarzone.</p> <p><u>Nawrotowy lub oporny na leczenie układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek:</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie należy kontynuować aż do progresji</p> |  |

| Komparator                               | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC                                     | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny                        | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie                                     | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|--|---|---|---|--|--|---|
|  |   |   |   | dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym sALCL.            | <p>choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Chorzy, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie 16 cykli leczenia w czasie ok. roku.</p> <p><u>Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+:</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.</p> <p>Chorzy z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> zalecana dawka produktu leczniczego Adcetris® jest podawana we wlewie trwającym 30 minut, produktu leczniczego Adcetris® nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Produkt leczniczy Adcetris® należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi.</p> |   |
| Metotreksat [ChPL<br>Metotreksat Ebewe®] | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada | Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego o działaniu cytostatycznym. Metotreksat hamuje | <b>Skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych</b> | W leczeniu opornej na leczenie uogólnionej postaci łuszczyca pospolitej, łuszczycowego zapalenia stawów i innych chorób autoimmunologicznych   | <p><b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik</li> </ul> |

| Komparator                         | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC                                       | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny  | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|------------------------------------|---|---|--|---|--|---|
|                                    | cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego.<br>Kod ATC: L01BA01 | 1999 r. (data ostatniego przedłużenia: 4 kwietnia 2013 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG | konwersję kwasu foliowego do kwasu tetrahydrofoliowego, ponieważ związek ten ma większe powinowactwo do reduktazy dihydrofolianowej niż naturalny substrat, kwas foliowy. W konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy DNA i powstawania nowych komórek. Metotreksat jest swoisty dla fazy S cyklu komórkowego. Aktywnie proliferujące tkanki, takie jak komórki nowotworowe, komórki szpiku kostnego, komórki płodowe, komórki nabłonka, policzka i śluzówki jelit są zwykle najbardziej podatne na działanie metotreksatu. | <b>i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego;</b><br>Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej ( <i>psoriasis vulgaris</i> ), włącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów;<br>Choroby autoimmunologiczne. | MTX należy przyjmować tylko raz na tydzień.<br>Dawkowanie i czas trwania terapii zależy od stopnia zaawansowania choroby i tolerancji pacjenta.<br><b>Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj 10-25 mg MTX podawanego doustnie.</b><br>Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5-5 mg/tydz. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5-25 mg/tydz.<br><u>Dawkowanie w nowotworach złośliwych i ostrych białaczkach:</u><br>Doustna postać metotreksatu stanowi najczęściej uzupełnienie leczenia pozajelitowego i stosowana jest tylko w terapii małymi dawkami leku.<br><u>Sposób podania:</u><br>Tygodniową dawkę metotreksatu można podać jednorazowo, na czczo, bezpośrednio przed posiłkiem, popijając małą ilością wody. | <b>C.41, w tym ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz zespół Sézary'ego (ICD-10: C.84.1)</b><br>• <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny |
| Interferon alfa-2a (peginterferon) | Grupa farmakoterapeutyczna: immunostymulanty, interferony                 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:  | Pegylowana postać interferonu alfa-2a powstaje w wyniku sprzężenia cząsteczki interferonu  | Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby  | Zalecana dawka to 180 µg jeden raz w tygodniu przez 48 tygodni.<br>Monoterapia w leczeniu pzwz C, powinna być brana pod  | <b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b>   |

| Komparator                        | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC   | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny  | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|-----------------------------------|---|---|---|--|--|--|
| [ChPL Pegasys®]                   | Kod ATC: L03AB11  | 20 czerwca 2002 r. (data ostatniego przedłużenia: 20 czerwca 2007 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: zr pharma& GmbH | alfa-2a z cząsteczką PEG (bis-monometoksygliadolu polietylenowego).<br>Wykazuje w warunkach in vitro działanie przeciwwirusowe i antyproliferacyjne typowe dla interferonu alfa-2a. | typu B oraz przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C.                                      | uwagę wyłącznie w przypadku przeciwwskazań do zastosowania innych produktów leczniczych, zalecane jest podawanie w skojarzeniu z rybawiryną.<br>Jeżeli niezbędne jest zredukowanie dawki leku spowodowane przez średnio nasilone lub ciężkie działania niepożądane, zazwyczaj wystarczające jest jej początkowe zmniejszenie do 135 µg u dorosłych chorych. W niektórych przypadkach może być konieczna dalsza redukcja do 90 lub 45 µg. Ponowne zwiększanie dawki lub powrót do dawki początkowej można rozważyć po zmniejszeniu się stopnia nasilenia działań niepożądanych.<br><u>Sposób podania:</u><br>Lek podawany jest podskórnie w okolicę brzucha lub w udo. Podawanie w ramię powoduje obniżenie skuteczności dawki. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik C.79.b <b>Ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz zespół Sézary'ego (ICD-10: C.84.1);</b></li> <li><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</li> </ul> |
| Gemcytabina [Gemcitabine Accord®] | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny; Kod ATC: L01BC05 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2010 r. (data ostatniego przedłużenia:               | Gemcytabina, jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów:   | Gemcytabina jest stosowana w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w następujących chorobach: rak | Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego.<br><u>Monoterapia:</u> Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> pc.   | <b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik C.28, w tym <b>ziarniniak</b></li> </ul>   |



| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny   | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|------------|-------------------------------------|--|---|--|--|--|
|            |                                     | 24 października 2018 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. | <p>difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania dFdCDP i dFdCTP.</p> <p>Difosforan hamuje aktywność reduktazy nukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów (dCTP), wykorzystywanych w syntezie DNA.</p> <p>Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dFdCDP zmniejsza stężenie wszystkich deoksynukleozydów, a w szczególności stężenie dCTP. Trifosforan konkuruje z dCTP o wbudowywanie do nici DNA (tzw. zjawisko samowzmocnienia).</p> <p>Niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w nić RNA. Zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego dCTP nasila wbudowywanie dFdCTP</p> | <p>pęcherza miejscowo zaawansowany lub z przerzutami (w skojarzeniu z cisplatyną), gruczolakorak trzustki miejscowo zaawansowany lub z przerzutami, niedrobnokomórkowy rak płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami jako leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną, nabłonkowy rak jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami (w skojarzeniu z karboplatyną), nawrót miejscowy raka piersi niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami (w skojarzeniu z paklitakselem).</p> | <p>we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> Zalecane jest podawanie gemcytabiny w dawce 175-1000 mg/m<sup>2</sup> pc. we wlewie dożylnym w czasie 30 minut w zależności od wskazania i skojarzenia.</p> <p><u>Sposób podawania:</u><br/>Gemcytabina jest dobrze tolerowana podczas wlewu i może być stosowana u chorych ambulatoryjnych. W przypadku wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć wlew do innego naczynia krwionośnego. Po zakończeniu wlewu należy uważnie kontrolować stan chorego.</p> | <p><b>grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz choroba Sézary'ego (ICD-10: C.84.1);</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Poziom odpłatności: bezpłatny</b></li> </ul> |

| Komparator                    | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC              | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny  | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|-------------------------------|--|---|---|--|---|---|
|                               |  |   | <p>w nić DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia gemcytabiny i naprawy wydłużającej się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny do DNA, do nici dodawany jest tylko jeden dodatkowy nukleotyd, po czym dalsza synteza DNA zostaje całkowicie zahamowana (maskowane terminacji łańcucha). Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.</p> |  |   |   |
| Cyklofosfamid [ChPL Endoxan®] | Grupa farmakoterapeutyczna: w kodzie ATC L01AA01 | <p>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 1993 r. (data ostatniego przedłużenia: 18 grudnia 2013 r.).<br/>Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.</p> | <p>Cyklofosfamid jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na</p>                      | <p><b>Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym</b> w poniższych chorobach: białaczki, chłoniaki złośliwe (w tym chłoniak nieziarniczny), złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów, leczenie immunosupresyjne</p> | <p>Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego.</p> <p>Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych.</p> <p>W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów</p> | <p><b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik C.13, w tym <b>ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz choroba Sézary'ego (ICD-10: C.84.1);</b></li> <li><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</li> </ul> |

| Komparator                                 | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny   | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  | interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.      | w przeszczepach organów.   | pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.<br><u>Sposób podawania</u><br>Niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Cyklofosfamid powinien być podawany rano.  |  |
| Dokсорubicyna [ChPL Doxorubicinum Accord®] | Grupa farmakoterapeutyczna: antrycyliny i substancje pochodne;<br>Kod ATC: L01DB01 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 marca 2011 r.<br>Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Limited | Dokсорubicyna jest antybiotykiem antrycylinowym. Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodorku dokсорubicyny odbywa się za pomocą cytotoksycznych mechanizmów, w szczególności zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoizomerazy II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu | <b>Dokсорubicyna jest wskazana do stosowania w leczeniu chorób nowotworowych. Dokсорubicynę często stosuje się w schemacie chemioterapii skojarzonej z innymi lekami cytotoksycznymi</b> | Z powodu ryzyka często powodującej zgon kardiomiopatii, ryzyko i korzyści dla danego chorego powinny być ocenione przed każdym podaniem dokсорubicyny.<br>Dawka dokсорubicyny zależy od schematu dawkowania, stanu ogólnego i wcześniejszego leczenia chorego. Dawka chlorowodorku dokсорubicyny może się różnić w zależności od wskazania (guzy łebe lub ostra białaczka) oraz zastosowanego określonego schematu leczenia (lek może być podawany w monoterapii, w skojarzeniu z innymi środkami cytotoksycznymi lub jako część | <b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik C.20, w tym <b>ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz choroba Sézary'ego (ICD-10: C.84.1)</b>;</li> <li><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</li> </ul> |

| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce |
|------------|-------------------------------------|--|---|--------------------------|--|--|
|            |                                     |  | <p>(wolnych rodników). Wszystkie te mechanizmy wywierają negatywny wpływ na syntezę DNA: wbudowanie cząsteczki doksorubicyny do DNA hamuje działanie polimeraz RNA i DNA przez zaburzanie zdolności rozpoznawania zasad i specyficzności ich sekwencji. Hamowanie topoizomerazy-II powoduje pęknięcia w pojedynczych i podwójnych łańcuchach helisy DNA.</p> <p>Rozszczepienie DNA następuje także w reakcji chemicznej z reaktywnymi postaciami tlenu, takimi jak rodnik hydroksylowy OH•</p> <p>W wyniku tego procesu powstają mutacje i abberacje chromosomalne.</p> |                          | <p>wielodyscyplinarnej procedury, która obejmuje połączenie chemioterapii, zabiegu chirurgicznego i radioterapii oraz leczenia hormonalnego).</p> <p>Roztwór podaje się przez cewnik swobodnie trwającego wlewu dożylnego 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworu glukozy (50 mg/ml) do wstrzykiwań w ciągu 2 do 15 minut.</p> <p><b>Monoterapia:</b> dawka jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup>), zalecana dawka wynosi 60-75 mg/m<sup>2</sup> pc., co trzy tygodnie.</p> <p><b>Leczenie skojarzone:</b> w przypadku podawania chlorowodoru doksorubicyny jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności (duże dawki i.v. cyklofosfamid lub związkami pochodnymi antracyklin: daunorubicyna, idarubicyna i/lub epirubicyna), dawkowanie doksorubicyny należy zmniejszyć do 30-60 mg/m<sup>2</sup> pc., co 3-4 tygodnie.</p> <p><u>Sposób podawania:</u><br/>Doksorubicynę podaje się dożylnie i do pęcherza</p> |  |

| Komparator                        | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny   | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|-----------------------------------|--|--|--|---|--|---|
|                                   |  |  |  |   | moczowego w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin.   |   |
| Winkrytystyna [Vincristine Teva®] | Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego; Kod ATC: L01CA02 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 listopada 2008 r.<br>Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. | <p>Siarczan winkrytystyny jest solą winkrytystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (<i>Vinca rosea Linn</i>). Alkaloidy barwinka to klasyczne „trucizny wrzeciona”, które wiążąc się z białkiem tworzącym mikrotubule – tubuliną, powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pobudzenie depolimeryzacji istniejących mikrotubul. Wpływ alkaloidów barwinka na ten proces ma charakter wielokierunkowy:</li> <li>• poprzez wiązanie tubuliny w specyficznym miejscu, tworząc kompleks tubulinowo-alkaloidowy;</li> </ul> | <p>Winkrytystyna jest stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu: ostrej białaczki limfocytowej, chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarnicznych, szpiczaka mnogiego, nowotworów litych, w tym raka piersi (z przerzutami) i drobnokomórkowego raka płuca, mięsaka Ewinga, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermaln</p> | <p>Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do zgonu. Przy stosowaniu w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych.</p> <p>W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi (CHOP, DA EPOCH), częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla dorosłych chorych wynosi 1,4 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Winkrytystyna powinna być podawana wyłącznie dożylnie. Podanie inną drogą prowadzi do zgonu.</p> | <p><b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazania: załącznik C.61, w tym <b>ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz choroba Sézary'ego (ICD-10: C.84.1);</b></li> <li>• <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</li> </ul> |

| Komparator                 | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC                                | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny  | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|----------------------------|--|---|--|---|---|--|
|                            |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>poprzez wiązanie tubuliny w mikrotubulach w miejscu o wysokim powinowactwie i hamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejących mikrotubul;</li> <li>poprzez wiązanie z miejscem o niskim powinowactwie na ścianie mikrotubul, co powoduje oddzielenie protofilamentu.</li> </ul> <p>Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca<sup>2+</sup> ATPaza</p> | ych (takich jak rdzeniak zarodkowy czy nerwiak zarodkowy), guza Wilmsa i siatkówczaka, idiopatycznej płamicy małopłytkowej              |   |  |
| Prednizon [ChPL Encorton®] | Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy; Kod ATC: H02AB07 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 1990 r. (data ostatniego przedłużenia: 10 lipca 2008 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie | Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu – prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Przyjmuje się, że 5 mg  | Prednizon jest wskazany m.in. w leczeniu chorób skóry i błon śluzowych, w tym <b>ziarniniaka grzybiastego</b> oraz chorób nowotworowych | Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długotrwałego | <b>Wykaz leków refundowanych:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Wskazanie:</u> nowotwory złośliwe;</li> <li><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu.</li> </ul> |

| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce |
|------------|-------------------------------------|--|---|--------------------------|--|--|
|            |                                     | Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.        | <p>prednizonu wykazuje działanie przeciwzapalne równoważne 4 mg metyloprednizolonu lub triamcinolonu, 0,75 mg deksametazonu, 0,6 mg betametazonu i 20 mg hydrokortyzonu. Jego działanie mineralokortykosteroidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów, jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę</p> |                          | <p>leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2 do 5 mg co 2-7 dni.</p> <p>Prednizon może być również stosowany w schematach DA-EPOCH i CHOP</p> <p><u>Zalecane dawkowanie:</u><br/><b>5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</b></p> <p><u>Sposób podawania:</u><br/>Lek należy przyjmować w trakcie posiłku, zaleca się podawanie raz na dobę w godzinach porannych. Tabletki nie należy dzielić.</p> |  |

| Komparator   | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC   | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny  | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|--|---|---|---|--|--|---|
|  |   |   | lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.   |  |  |   |
| Liposomalna doksorubicyna niepegylowana [ChPL Myocet liposomal®] | Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i związki pochodne, kod ATC: L01DB01                            | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2000 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lipca 2010 r.) | Doksorubicyna może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoisomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Doksorubicyna w liposomach w porównaniu do konwencjonalnej doksorubicyny nie okazała się bardziej aktywna w liniach komórek opornych na doksorubicynę in vitro. | Produkt leczniczy Myocet liposomal® w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest wskazany do stosowania jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami. | Jeśli produkt leczniczy Myocet liposomal® podaje się w leczeniu skojarzonym z cyklofosfamidem (600 mg/m <sup>2</sup> pc.), zalecana początkowa dawka to 60-75 mg/m <sup>2</sup> pc. co trzy tygodnie.<br><u>Sposób podawania:</u><br>Przed podaniem produkt lek musi być najpierw odtworzony, a następnie musi być rozcieńczony. Końcowe stężenie chlorowodoru doksorubicyny powinno wynosić od 0,4 mg/ml do 1,2 mg chlorowodoru doksorubicyny w 1 ml. Lek jest podawany w infuzji dożylniej przez 1 godzinę. Nie wolno podawać domięśniowo lub podskórnio, ani w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). | <b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik C.21.b.: m.in. ziarniniak grzybiasty oraz zespół Sézary'ego.</li> <li><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny</li> </ul> |
| Etopozyd [ChPL Etoposid-Ebewe®]                                  | Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny; Kod ATC: L01CB01 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 lipca 1998 r. (data ostatniego przedłużenia:   | Etopozyd prawdopodobnie wykazuje działanie w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi  | Etopozyd jest wskazany w leczeniu: raka jądra, drobnokomórkowego raka płuca, chłoniaka   | Zalecane dla dorosłych chorych dawki etopozydu to 50 do 100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do  | <b>Wykaz leków refundowanych (chemioterapia):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskazania: załącznik C.24, w tym ziarniniak</li> </ul>   |



| Komparator  | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC   | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny   | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce  |
|---|---|--|---|---|---|---|
|   |   | 12 kwietnia 2013 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG   | w zależności od wielkości dawki:<br>w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się;<br>w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy.<br>Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony.<br>Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoisomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników. | Hodgkina, chłoniaka nieziarnicznego, ostrej białaczki szpikowej, ciężowej choroby trofoblastycznej i raka jajnika.                    | stosowania w przypadku leczzonej choroby.<br><u>Sposób podawania:</u><br>Produkt leczniczy podawany jest drogą powolnej infuzji dożyłnej (zwykle przez 30 do 60 minut).<br>Produkt leczniczy podawany jest również doustnie, zalecana dawka wynosi 50 mg/dobę   | <b>grzybiasty (ICD-10: C.84.0) oraz zespół Sézary'ego (ICD-10: C.84.1);</b><br>• <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny<br><br>Etopozyd p.o. finansowany w ramach Części A Załącznika Nr 2 do Zarządzenia Nr 19/2023/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 stycznia 2023 r. |
| Fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA) [ChPL Oxoralen®] | Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwłuszczycowe działające ogólnie, psoraleny<br>Kod ATC: D05BA02 | Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 czerwca 1999 r. (data ostatniego przedłużenia: 16 grudnia 2008 r.).<br>Podmiot odpowiedzialny: | Metoksalen należy do leków z grupy furokumaryn, które pod wpływem długich fal promieniowania UV (UV-A, 320-400 nm) dają odczyny fototoksyczne. Poprzez powstawanie podwójnego łańcucha metoksalen wstrzymuje syntezę naskórkowego DNA, hamując w ten sposób hiperproliferyzację naskórka  | Metoksalen jest zarejestrowany w leczeniu bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej w ramach terapii PUVA (Psoralen+ promieniowanie UV-A). | <u>Dawkowanie w zależności od masy ciała:</u><br>• <40 kg – 10 mg;<br>• 40-50 kg – 20 mg;<br>• 50-60 kg – 30 mg;<br>• >60 kg – 40 mg (maksymalnie do 50 mg).<br>Metoksalen może być przepisany jedynie przez lekarzy specjalistów oświadczonych w terapii PUVA i stosowany zgodnie z zaleconymi przez nich instrukcjami. Leczenie polega na | Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wysokospecjalistycznych [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 12/2023/DSOZ]  |

| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce |
|------------|-------------------------------------|--|--|--------------------------|--|--|
|            |                                     | G.L. Pharma GmbH                         | <p>charakterystyczną dla łuszczycy. Zaobserwowano również reakcje zapalne, po których następuje zwiększenie syntezy melaniny i liczby melanocytów oraz zgrubienie warstwy rogowej naskórka. Metoksalen nie działa samodzielnie; aktywowany jest przez promieniowanie UV-A. Ani zwykłe światło, ani krótkie fale promieniowania UV (UV-B lub UV-C) nie powodują aktywacji metoksalenu. Podawanie metoksalenu jest zatem właściwe, jeśli dysponuje się odpowiednim sprzętem do naświetlania.</p> |                          | <p>doustnym przyjmowaniu metoksalenu (w celu uaktywnienia światłoczułości) oraz następnie naświetlaniu promieniowaniem ultrafioletowym UV-A za pomocą specjalnych lamp (metoda fotochemioterapii –PUVA).</p> <p>Metoksalen powinien być podawany godzinę przed naświetlaniem promieniowaniem UV-A. Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić test wrażliwości na promieniowanie w celu określenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego OxSORALEN® oraz czasu naświetlania promieniowaniem UV-A.</p> <p>Po upływie jednej godziny od podania kapsułki, chory naświetlany jest zwiększającymi się dawkami promieniowania UV-A poczynając od małej dawki początkowej. Test powinien być przeprowadzony na najwrażliwszych częściach ciała (okolica pośladkowa, okolica pachwinowa). Minimalna dawka fototoksyczna (powstanie najmniejszego zauważalnego rumienia) określona w ten sposób będzie pierwszą dawką terapeutyczną.</p> |  |

| Komparator                                   | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku | Zarejestrowane wskazanie | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce   |
|--|-------------------------------------|--|----------------|--------------------------|--|--|
|  |                                     |  |                |                          | <p>Na początku leczenie powinno być przeprowadzane raz na dobę, nie częściej niż cztery razy w tygodniu. Po dwóch kolejnych dniach naświetlań, należy zachować jednodniową przerwę, konieczny jest jeden dzień bez zabiegu.</p> <p>Całkowita dawka metoksalenu oraz promieniowania UV-A powinna być utrzymywana na jak najniższym, możliwym stałym poziomie.</p> <p><u>Sposób podawania:</u><br/>Kapsułki powinny być przyjmowane z pożywieniem lub z mlekiem.</p> |  |
| Terapia skóry wiązką elektronów (TSEBT) /TSI | n/d                                 | n/d                                      | n/d            | n/d                      | n/d  | Finansowanie w ramach katalogu świadczeń wyspospecjalistycznych Katalog radioterapii, załącznik 1d, [Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 1/2022/DSOZ] |

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Tragretin®, ChPL Methotrexat-Ebewe®, ChPL Pegasys®, ChPL Gemcitabine Accord®, ChPL Etoposid-Ebewe®, ChPL Vincristine Teva®, ChPL Doxorubicinum Accord®, ChPL Endoxan®, ChPL Caelyx pegylated liposomal®, ChPL Encorton®, ChPL Oxsofalen®, ChPL Myocet Liposomal® oraz Obwieszczenia MZ [ChPL Tragretin®, ChPL Methotrexat-Ebewe®, ChPL Myocet Liposomal®, ChPL Pegasys®, ChPL Gemcitabine Accord®, ChPL Etoposid-Ebewe®, ChPL Vincristine Teva®, ChPL Doxorubicinum Accord®, ChPL Endoxan®, ChPL Caelyx pegylated liposomal®, ChPL Encorton®, ChPL Oxsofalen®, Obwieszczenie MZ].

## 6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Skuteczność kliniczną w badaniach onkologicznych ocenia się w oparciu o punkty końcowe:

- zorientowane na chorego – np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), czy jakość życia. Punkty te odzwierciedlają stan samopoczucia i zdrowia lub przeżycia chorego. Oceniają bezpośrednio korzyści kliniczne dla chorego, wynikające ze stosowania interwencji;
- zorientowane na nowotwór – są to markery biologiczne, najczęściej biochemiczne i histologiczne. Pozwalają na ocenę odpowiedzi na stosowaną interwencję [Raport HTAR-HTAA 2020].

PFS jest klinicznie istotnym i często wykorzystywanym punktem końcowym. Definiuje się go jako czas mierzony od momentu randomizacji do progresji guza lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [Raport HTAR-HTAA 2020].

Zgodnie z raportem HTAR HTAA, PFS może być uznany za klinicznie istotny punkt końcowy, pod warunkiem, że można wykluczyć ryzyko związane ze skróceniem OS [Raport HTAR-HTAA 2020]. Wynika to z faktu, że udokumentowana progresja choroby może wiązać się z późniejszym wystąpieniem lub pogorszeniem objawów, pogorszeniem jakości życia i koniecznością zastosowania kolejnych metod leczenia, które zazwyczaj wiążą się z niższą skutecznością i większą toksycznością [Raport EMA 2019].

---

W przypadku gdy PFS jest pierwszorzędowym punktem końcowym, OS powinien być oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy. W sytuacjach, gdy istnieje duży wpływ na PFS lub gdy spodziewane jest długie przeżycie po progresji i/lub wyraźnie korzystny profil bezpieczeństwa, dokładne oszacowanie OS nie jest konieczne, jednak nie powinny występować żadne oznaki szkodliwego wpływu interwencji na OS [Raport EMA 2019].

Ponadto, niezależnie od wybranego pierwszorzędowego punktu końcowego, jakiegokolwiek pogorszenie lub niepewność w odniesieniu do innych ważnych punktów końcowych, w tym bezpieczeństwa, byłyby ogólnie uznane za mające negatywny wpływ na ocenę stosunku korzyści do ryzyka [Raport EMA 2019].

W ramach analizy klinicznej dla mogamulizumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie istotnych klinicznie punktów końcowych:

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

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

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

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

---

---

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

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

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

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

---

---

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

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

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

---

## 7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Poteligeo®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 13.**  
**Schemat PICOS**

| Kryterium                      | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|--------------------------------|---|--|
| <b>Podetap I – bazy główne</b> |   |  |
| <b>Populacja</b>               | Dorośli chorzy z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary'ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową.<br><u>Szczegółowa charakterystyka wnioskowanej populacji docelowej została doprecyzowana zapisami programu lekowego.</u>  | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy wcześniej nieleczeni. |
| <b>Interwencja</b>             | Produkt leczniczy Poteligeo® stosowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).<br>Zalecana dawka mogamulizumabu to 1 mg/kg mc. podawana w infuzji dożylniej trwającej co najmniej 60 minut.<br>Produkt leczniczy Poteligeo® podaje się raz w tygodniu w dniach 1, 8, 15 i 22 pierwszego cyklu trwającego 28 dni, a następnie co dwa tygodnie w dniach 1 i 15 każdego następnego 28-dniowego cyklu, aż do progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnych objawów toksyczności. | Inna niż wymieniona.   |
| <b>Komparatory</b>             | Leki stosowane w ramach <i>Programu lekowego B.66</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• brentuksymab wedotyny;</li> <li>• beksaroten;</li> <li>• komparator zbiorczy ECM (obejmuje opcje terapeutyczne stosowane w obecnej praktyce klinicznej zgodnie ze wskazaniem klinicznym u chorego, m.in. MTX, chemioterapię, interferon. Szczegółowe informacje na temat zakresu substancji wchodzących w skład ECM przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 5).</li> </ul>     | Niezgodny z założonymi   |
| <b>Punkty końcowe</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</li> <li>• przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR);</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi (TTR);</li> <li>• jakość życia (Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL, skala Likert) oraz</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>   | Niezgodne z założonymi.  |
| <b>Metodyka</b>                | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).  |  |



| Kryterium  | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|--|--|--|
|  | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).  | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe          |
|  | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).  |  |
|  | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>32</sup> ).   |  |
|  | Badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych w grupie.   |  |
|  | Publikacje pełnotekstowe.  | Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście                            |
|  | Publikacje w językach: polskim i angielskim.   | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.                       |
| <b>Podetap IIa – strona EMA</b>                                      |  |  |
| Populacja  | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny z założonymi.   |
| Interwencja  | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny z założonymi.   |
| Komparator   | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny z założonymi.   |
| Punkty końcowe   | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki                    |
| Metodyka   | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.  | Nie zgodny z założonymi.   |
|  | Publikacje w językach: polskim i angielskim  | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.                       |
| <b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b> |  |  |
| Populacja  | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny z założonymi.   |
| Interwencja  | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny z założonymi.   |
| Komparator   | n/d  | n/d  |
| Punkty końcowe   | Profil bezpieczeństwa.   | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka   | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.   | Inne niż wymienione.   |
|  | Publikacje w językach: polskim i angielskim.   | Publikacje w językach innych niż polski i angielski.                         |

<sup>32</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

## 8. Załączniki

### 8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 14.

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

| Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań |  |   |
|---|--|---|
| Nr  | Zadanie  | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału<br>(w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1.  | Opis problemu zdrowotnego  | Tak, rozdział 1   |
| 2.  | Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji | Tak, podrozdział 3.7  |
| 3.  | Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania  | Tak, rozdział 3.8.1 i 5   |

### 8.2. Wytyczne kliniczne – siła rekomendacji i poziom dowodów

#### PTOK 2020

Zgodnie z informacją podaną w dokumencie podane opcje terapeutyczne miały siłę 2A wg zasad przyjętych w dokumentach wydanych przez NCCN

#### NCCN 2020

##### Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji  
 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN do zasadności rekomendacji  
 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zasadność rekomendacji oparta na konsensusie NCCN  
 3 – oparta na dowodach o dowolnym poziomie, brak zgodności NCCN co do zasadności rekomendacji  
 Preferowane interwencje – interwencje, które opierają się na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowej

Inne rekomendowane interwencje – inne interwencje, które mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych lub znacznie mniej dostępne w celu uzyskania podobnych wyników

Interwencje użyteczne w określonych okolicznościach – inne interwencje, które mogą być stosowane w wybranych populacjach chorych (określone z zaleceniem)

### **BAD/ UK CLG 2018**

#### Siła rekomendacji:

A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT ocenione na 1++ i mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej, lub przegląd systematyczny badań RCT lub zbiór dowodów składający się głównie z badań ocenionych na 1+, mających bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazanie ogólnej spójności wyników, dowody pochodzące z oceny technologii NICE

B – zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++, bezpośrednio stosowane do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 1++ lub 1+

C – zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2+, mające bezpośrednie zastosowanie do populacji docelowej i wykazujące ogólną spójność wyników lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych na 2++

D – Poziom dowodów 3 lub 4 lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 2+ lub formalny konsensus

D (GPP) – zalecenie dotyczące najlepszych praktyk w oparciu o doświadczenie grupy opracowującej wytyczne

#### Poziom dowodów

1++ – Wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku błędu systematycznego

1+ – Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy badań RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego

1- – Metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego (badania z poziomem dowodów „-” nie powinny być podstawą do formułowania rekomendacji)

2++ – Wysokiej jakości systematyczne przeglądy badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu, stronniczości lub przypadku i wysokim prawdopodobieństwie, wykazania związku przyczynowo skutkowego

2+ – Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o niskim ryzyku pomylenia, stronniczości lub przypadku i umiarkowanym prawdopodobieństwie, wykazania związku przyczynowo skutkowego

2- – Badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe obarczone wysokim ryzykiem pomieszenia, stronniczości lub przypadku oraz znaczącym ryzykiem, że nie wykazano związku przyczynowo skutkowego (badania z poziomem dowodów „-” nie powinny być podstawą do formułowania rekomendacji)

3 – Badania nieanalityczne (np. opisy przypadków, serie przypadków)

4 – Opinia eksperta, formalny konsensus

### **ESMO 2018**

#### Siła rekomendacji:

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

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

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

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

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

#### Poziom dowodów:

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

II – dowody z małych lub dużych badań RCT, w przypadku których istnieje podejrzenie błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań, w których wykazano heterogenność

III – dowody z prospektywnych badań kohortowych

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

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

#### EORTC 2017

Wykorzystano zrewidowane poziomy dowodów opracowane przez *The Oxford Center for Evidence-Based Medicine* w 2011 roku:

Poziom dowodów może być oceniany na podstawie jakości badania, niedokładności, obecności niejasności (PICO w badaniu nie odpowiada PICO badanych hipotez), z powodu niespójności między badaniami lub z powodu bardzo małej bezwzględnej wielkości efektu; Poziom można stopniować, jeśli występuje duży lub bardzo duży rozmiar efektu

1 – przegląd systematyczny badań randomizowanych lub badań N z 1 (pojedyncze studium przypadku)

2 – badanie RCT lub badanie obserwacyjne o spektakularnym efekcie

3 – nierandomizowane badanie kohortowe/przedłużenia badań

4 – serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania z historyczną grupą kontrolną

5 – zalecenie oparte na mechanizmie działania

## 8.3. Wykaz leków refundowanych w ramach chemioterapii [Obwieszczenie MZ]

Tabela 15.

Wykaz leków refundowanych w ramach chemioterapii

| Nazwa substancji leczniczej | Numer załącznika |
|-----------------------------|------------------|
| Siarczan bleomycyny         | Załącznik C.3.   |
| Karboplatyna                | Załącznik C.6.   |
| Chlorambucyl                | Załącznik C.8.   |
| Cisplatyna                  | Załącznik C.11.  |
| Kładrybina                  | Załącznik C.12.  |
| Cyklofosfamid               | Załącznik C.13.  |
| Cytarabina                  | Załącznik C.14.  |
| Dakarbazyna                 | Załącznik C.16.  |

| Nazwa substancji leczniczej | Numer załącznika  |
|-----------------------------|-------------------|
| Dokсорubicyna               | Załącznik C.20.   |
| Dokсорubicyna liposomalna   | Załącznik C.21.b  |
| Epirubicyna                 | Załącznik C.23.   |
| Etopozyd                    | Załącznik C.24.   |
| Fludarabina                 | Załącznik C.25.   |
| Gemcytabina*                | Załącznik C.28.   |
| Ifosfamid                   | Załącznik C.31.   |
| Melfalan                    | Załącznik C.39.   |
| Merkaptopuryna              | Załącznik C.40.   |
| Metotreksat                 | Załącznik C.41.   |
| Oksaliplatyna               | Załącznik C.46.b. |
| Pegaspargaza                | Załącznik C.48.   |
| Tioguanina                  | Załącznik C.56.   |
| Winkrystyna                 | Załącznik C.61.   |
| Pteryksafor                 | Załącznik C.71.   |
| Peginterferon alfa-2a       | Załącznik C.79.b  |

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ [Obwieszczenie MZ]

\*w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe

## 9. Spis tabel

|  |    |
|--|----|
| Tabela 1. Klasyfikacja pierwotnych chłoniaków skóry wg WHO/EORTC .....   | 16 |
| Tabela 2. Czynniki ryzyka CTCL .....   | 20 |
| Tabela 3. Klasyfikacja zmian skórnych, węzłowych, narządowych i we krwi obwodowej w przebiegu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego według ISCL oraz EORTC z 2007 r. i klasyfikacji TNMB z 2010 r..... | 24 |
| Tabela 4. Stopnie zaawansowania klinicznego i grupy prognostyczne ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego wg ISCL oraz EORTC .....   | 26 |
| Tabela 5. Etapy powstawania zmian skórnych w MF.....   | 26 |
| Tabela 6. Obraz histopatologiczny MF w zależności od okresu .....  | 27 |
| Tabela 7. Kryteria mSWAT i ocena progresji/remisji zmian skórnych (powierzchnia dłoni i palców chorego to 1% powierzchni ciała).....   | 32 |
| Tabela 8. Ocena odpowiedzi na leczenie na podstawie stanu skóry według kryteriów mSWAT .....   | 33 |
| Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego.....  | 41 |
| Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Poteligeo® .....   | 55 |
| Tabela 11. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....  | 61 |
| Tabela 12 Charakterystyka komparatorów .....   | 66 |
| Tabela 13. Schemat PICOS .....   | 88 |
| Tabela 14. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....  | 90 |
| Tabela 15. Wykaz leków refundowanych w ramach chemioterapii.....   | 92 |

---

## 10. Spis rysunków

|  |    |
|--|----|
| Rysunek 1. Klasyfikacja chłoniaków .....   | 15 |
| Rysunek 2. Odpowiedź immunologiczna we wczesnym (a) i zaawansowanym (b) stadium<br>CTCL .....  | 19 |
| Rysunek 3. Owrzodzenie policzka oraz zmiany rumieniowo-złuszczające, nacieki i guzy.....       | 28 |
| Rysunek 4. Liczne zmiany rumieniowo-naciekowe zajmujące prawie całą powierzchnię<br>skóry..... | 28 |

---

## 11. Bibliografia

| Odwołanie                        | Opis bibliograficzny  |
|----------------------------------|---|
| Agar 2010                        | Agar N.S., Wedgeworth E., Crichton S., i in., Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. <i>J Clin Oncol.</i> 1;28(31):4730-9, 2010                              |
| Aschebrook-Kilfoy 2014           | Aschebrook-Kilfoy B., Cocco P., La Vecchia C., i in., Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mycosis fungoides and Sézary syndrome: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. <i>J Natl Cancer Inst Monogr.</i> ;2014(48):98-105, 2014   |
| Bagherani 2016                   | Bagherani N., Smoller B.R. An overview of cutaneous T cell lymphomas. <i>F1000Res.</i> ;28;5:F1000 Faculty Rev-1882, 2016   |
| Batycka-Baran 2009               | Batycka-Baran A., Reich A., Jankowska-Konsur A., Maj J., Nowe trendy w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i zespołu Sézary'ego, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2009; XXVI, 1: 41-55  |
| Beynon 2014                      | Beynon T., Radcliffe E., Child F. i in., What are the supportive and palliative care needs of patients with cutaneous T-cell lymphoma and their caregivers? A systematic review of the evidence, <i>Br J Dermatol.</i> 2014, 170 (3):599-608  |
| Beynon 2015                      | Beynon T., Selman L., Radcliffe E., i in. "We had to change to single beds because I itch in the night": a qualitative study of the experiences, attitudes and approaches to coping of patients with cutaneous T-cell lymphoma. <i>Br J Dermatol.</i> 2015 Jul;173(1):83-92   |
| Bhat 2020                        | Bhat T.S., Herbosa C.M., Rosenberg A.M. i in., Current measures are not sufficient: an interview-based qualitative assessment of quality of life in cutaneous T-cell lymphoma, <i>British Journal of Dermatology</i> 2021, 184 (2):310-318.   |
| Blaizot 2018                     | Blaizot R., Ouattara E., Fauconneau A., i in., Infectious events and associated risk factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: a retrospective cohort study. <i>Br J Dermatol.</i> ;179(6):1322-1328, 2018  |
| Bobrowicz 2020                   | Bobrowicz M., Fassnacht C., Ignatova D., i in., Pathogenesis and Therapy of Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020, <i>Int Arch Allergy Immunol</i> ;181:733-745, 2020  |
| ChPL Adcetris®                   | Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 15.11.2023 r.)   |
| ChPL Caelyx pegylated liposomal® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/caelyx-pegylated-liposomal-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.) |
| ChPL Doxorubicinum Accord®       | Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicinum Accord®, <a href="http://chpl.com.pl/data_files/2011-01-25_Doxorubicinum_SPC_PL_FINAL.pdf">http://chpl.com.pl/data_files/2011-01-25_Doxorubicinum_SPC_PL_FINAL.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)   |
| ChPL Encorton®                   | Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)   |
| ChPL Endoxan®                    | Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Endoxan_50mg_tabl.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Endoxan_50mg_tabl.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)  |
| ChPL Etoposid-Ebewe®             | Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe®, <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24786/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24786/characteristic</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)   |



| Odwołanie                | Opis bibliograficzny  |
|--------------------------|---|
| ChPL Gemcitabine Accord® | Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord®, <a href="https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic">https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)   |
| ChPL Methotrexat-Ebewe®  | Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)  |
| ChPL Myocet Liposomal®   | Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet Liposomal®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myocet-liposomal-previously-myocet-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.04.2023 r.)   |
| ChPL Oxsoralen®          | Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxsoralen®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)  |
| ChPL Pegasys®            | Charakterystyka Produktu Leczniczego Pegasys®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 06.02.2023 r.)  |
| ChPL Poteligeo®          | Charakterystyka Produktu Leczniczego Poteligeo®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 26.09.2022 r.)  |
| ChPL Targretin®          | Charakterystyka Produktu Leczniczego Targretin®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 15.11.2023 r.)  |
| ChPL Vincristine Teva®   | Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®  |
| Clark 2009               | Clark R.A. Regulation gone wrong: a subset of Sézary patients have malignant regulatory T cells. <i>J Invest Dermatol.</i> ;129(12):2747-50, 2009   |
| Dalal 2020               | Dalal M., Mitchell S., McCloskey C., i in. The clinical and humanistic burden of cutaneous T-cell lymphomas and response to conventional and novel therapies: results of a systematic review. <i>Expert Rev Hematol.</i> 2020; 13(4):405-19   |
| Devata 2016              | Devata S., Wilcox R.A. Cutaneous T-Cell Lymphoma: A Review with a Focus on Targeted Agents. <i>Am J Clin Dermatol.</i> ;17(3):225-37, 2016  |
| EMA 2018                 | European Medicines Agency, Assessment report POTELIGEO®, 2018   |
| EMJ 2021                 | European Medical Journal, Diagnosis, Treatment, Impact, and Unmet Needs of People with Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome 2021 <a href="https://www.emjreviews.com/hematology/article/diagnosis-treatment-impact-and-unmet-needs-of-people-with-mycosis-fungoides-and-sezary-syndrome-j060121/">https://www.emjreviews.com/hematology/article/diagnosis-treatment-impact-and-unmet-needs-of-people-with-mycosis-fungoides-and-sezary-syndrome-j060121/</a> (data dostępu: 24.11.2023 r.) |
| Ferenczi 2002            | Ferenczi K., Fuhlbrigge R.C., Pinkus J.L., i in., Increased CCR4 Expression in Cutaneous T Cell Lymphoma, <i>J Invest Dermatol</i> 119:1405-1410, 2002  |
| Gatta 2011               | Gatta G., van der Zwan J.M., Casali P.G., i in., Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. <i>Eur J Cancer.</i> ;47(17):2493-511, 2011  |
| Gilson 2019              | Gilson D., Whittaker S.J., Child F.J., i in., British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018, <i>British Journal of Dermatology</i> , 180, pp496-526, 2019   |
| Haun 2019                | Haun P.L., Scarisbrick J., Fast Facts: Cutaneous T-cell Lymphoma, 2019, <a href="https://karger.com/books/collection/35165/FF-Lymphoma-Box-Set-Online">https://karger.com/books/collection/35165/FF-Lymphoma-Box-Set-Online</a> (data dostępu: 24.11.2023 r.)   |
| Hematoonkologia 2019     | Hematoonkologia.pl Chłoniaki, których nie znamy. Problem, którego nie widzimy – podstawowe informacje, <a href="https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3238-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-podstawowe-informacje">https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3238-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-podstawowe-informacje</a> (data dostępu: 27.09.2022 r.)  |

| Odwołanie             | Opis bibliograficzny   |
|-----------------------|--|
| Hematoonkologia 2019a | Hematoonkologia.pl „Chłoniaki, których nie znamy. Problem, którego nie widzimy” Rusza pierwsze w Polsce badanie jakości życia chorych z chłoniakiem skórnym T-komórkowym (CTCL), <a href="https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3237-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-rusza-pierwsze-w-polsce-badanie-jakosci-zycia-chorych-z-chloniakiem-skornym-t-komorkowym-ctcl">https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/news/id/3237-chloniaki-ktorych-nie-znamy-problem-ktorego-nie-widzimy-rusza-pierwsze-w-polsce-badanie-jakosci-zycia-chorych-z-chloniakiem-skornym-t-komorkowym-ctcl</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.) |
| Hodak 2013            | Hodak E., Lessin S., Friedland R., Freud T., i in., New insights into associated co-morbidities in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). <i>Acta Derm Venereol.</i> ; 6;93(4):451-5, 2013   |
| Hristov 2019          | Hristov A.C., Tejasvi T., Wilcox R.A, Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. <i>Am J Hematol.</i> ;94(9):1027-1041, 2019  |
| Hwang 2008            | Hwang S.T., Janik J.E., Jaffe E.S., Wilson W.H., Mycosis fungoides and Sézary syndrome. <i>Lancet.</i> ; 15;371(9616):945-57, 2008   |
| Kadin 2000            | Kadin M.E., Regulation of CD30 Antigen Expression and Its Potential Significance for Human Disease, <i>American Journal of Pathology</i> , 156, 5, 2000  |
| Karlikowska 2017      | Karlikowska M., Chłoniak nieziarniczny – przyczyny, objawy, leczenie, <a href="https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170450,chloniak-nieziarniczny">https://www.mp.pl/pacjent/hematologia/choroby/170450,chloniak-nieziarniczny</a> (data dostępu: 26.09.2022 r.)  |
| Keto 2021             | Keto J., Hahtola S., Linna M., Väkevä L., Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a population-wide study on prevalence and health care use in Finland in 1998-2016, <i>BMC Health Services Research</i> , 21:166, 2021   |
| Kim 2003              | Kim Y.H., Liu H.L., Mraz-Gernhard S., i in., Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. <i>Arch Dermatol.</i> ;139(7):857-66, 2003  |
| Lindahl 2016          | Lindahl L.M., Heide-Jørgensen U., Pedersen L., i in., Risk of Acute Myocardial Infarction or Stroke in Patients with Mycosis Fungoides and Parapsoriasis. <i>Acta Derm Venereol.</i> ;96(4):530-4, 2016  |
| Linós 2011            | Linós E., Kim Y.H., Parker S.R.S., i in., Development of a Quality of Life Instrument Specific for Cutaneous Lymphoma, <i>Blood</i> , 118 (21): 3158, 2011   |
| Mangold 2017          | Mangold A.R., Thompson A.K., Davis M.D., i in., Early clinical manifestations of Sézary syndrome: A multicenter retrospective cohort study. <i>J Am Acad Dermatol.</i> ;77(4):719-727, 2017  |
| Mehta-Shah 2020       | Mehta-Shah N., Horwitz S.M., Ansell S., i in., NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> ;18(5):522-536, 2020  |
| NIH 2022              | National Cancer Institute at the National Institutes of Health, Mycosis Fungoides (Including Sézary Syndrome) Treatment (PDQ®) –Health Professional Version, <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/mycosis-fungoides-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/mycosis-fungoides-treatment-pdq</a> (data dostępu: 30.09.2022 r.)   |
| Nowowiejska 2017      | Nowowiejska J., Świśtak M., Baran A., Flisiak I., Ziarniniak grzybiasty o dramatycznym przebiegu u pacjenta z piodermią zgorzelinową w wywiadzie – opis przypadku, <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> , 104:544-554, 2017   |
| Obwieszczenie MZ      | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20.10.2023r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.11.2023r.  |
| Olsen 2011            | Olsen E.A., Rook A.H., Zic J., i in., Sézary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). <i>J Am Acad Dermatol.</i> ;64(2):352-404, 2011   |

| Odwołanie              | Opis bibliograficzny   |
|------------------------|--|
| Olsen 2011a            | Olsen E.A., Whittaker S., Kim Y.H. i in., Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, <i>Journal of clinical oncology</i> 2011, 29(18):2598  |
| Orłowska 2018          | Orłowska D., Selman L.E., Beynon T., i in., 'It's a traumatic illness, traumatic to witness': a qualitative study of the experiences of bereaved family caregivers of patients with cutaneous T-cell lymphoma, <i>British Journal of Dermatology</i> , 179, pp882-888, 2018  |
| PTOK 2020              | Sokołowska-Wojdyło M., Pierwotne chłoniaki skóry, <i>Onkologia w praktyce klinicznej</i> 2020, 6 (supl. A):467-492   |
| Pulte 2017             | Pulte D., Weberpals J., Jansen L., i in. Survival for patients with rare haematologic malignancies: Changes in the early 21st century. <i>Eur J Cancer</i> . 2017; 84:81-7   |
| Quaglino 2012          | Quaglino P., Pimpinelli N., Berti E., i in., Gruppo Italiano Linfomi Cutanei. Time course, clinical pathways, and long-term hazards risk trends of disease progression in patients with classic mycosis fungoides: a multicenter, retrospective follow-up study from the Italian Group of Cutaneous Lymphomas. <i>Cancer</i> . 1;118(23):5830-9, 2012  |
| Raport Cognosco 2019   | Cognosco, Badanie jakości życia polskich pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym (CTCL) oraz wpływu choroby na codzienne funkcjonowanie, 2019  |
| Raport EMA 2019        | EMA, Guideline on the clinical evaluation of anticancer 6 medicinal products, 2019, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf</a> (data dostępu: 13.04.2023r.)   |
| Raport HTAR-HTAA 2020  | Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych – onkologia i hematoonkologia</i> , HTARRegistry, Kraków 2020  |
| Reddy 2016             | Reddy S.A., Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome): Use in a community setting. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> ;106:99-107, 2016  |
| Riou 2008              | Riou-Gotta M.O., Fournier E., Mermet I., i in. Primary cutaneous lymphomas: a population-based descriptive study of 71 consecutive cases diagnosed between 1980 and 2003. <i>Leuk Lymphoma</i> . 2008; 49(8):1537-44   |
| Rozporządzenie MZ 2021 | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |
| Sampogna 2009          | Sampogna F., Frontani M., Baliva G., i in., Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. <i>Br J Dermatol.</i> ;160(4):815-22, 2009   |
| Scarisbrick 2018       | Scarisbrick J.J., Hodak E., Bagot M. i in., Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force, <i>Eur J Cancer</i> 2018, 93:47-56   |
| Scarisbrick 2019       | Scarisbrick J.J., Quaglino P., Prince H.M., i in., The PROCLIPi international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. <i>Br J Dermatol.</i> ;181(2):350-357, 2019  |

| Odwołanie  | Opis bibliograficzny  |
|--|---|
| Scarbrick 2021                                     | Scarbrick J.J., Bagot M., Ortiz-Romero P.L., The changing therapeutic landscape, burden of disease, and unmet needs in patients with cutaneous T-cell lymphoma, <i>British Journal of Haematology</i> 2021, 192:683-696   |
| Selman 2015  | Selman L.E., Beynon T., Radcliffe E., i in. "We're all carrying a burden that we're not sharing": a qualitative study of the impact of cutaneous T-cell lymphoma on the family. <i>Br J Dermatol.</i> 2015 Jun;172(6):1581-92   |
| Sokołowska-Wojdyło 2018                            | Sokołowska-Wojdyło M., Walewski J., Jędrzejczak W.W., i in., Stanowisko polskich ekspertów dotyczące zastosowania leku brentuksymab vedotin w leczeniu chorych na pierwotne chłoniaki skóry CD30+, <i>Hematologia</i> 2018, tom 9, nr 2, 83-89  |
| Talpur 2012  | Talpur R, Singh L, Daulat S, i in., Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. <i>Clin Cancer Res.</i> 2012 Sep 15;18(18):5051-60   |
| Tsang 2018   | Tsang Y., Gu T., Sharma G. i in., Healthcare resource utilization, costs of care, and treatment of mycosis fungoides cutaneous T-cell lymphoma patterns in a large managed care population: a retrospective US claims-based analysis, <i>J Dermatolog Treat</i> 2018, 29(8):747-53  |
| Väkevä 2017  | Väkevä L., Lipsanen T., Sintonen H., Ranki A., Morbidity and Causes of Death in Patients with Cutaneous T-cell Lymphoma in Finland. <i>Acta Derm Venereol;</i> 9;97(6):735-738, 2017  |
| Warzocha 2017                                      | Warzocha K., Puła B., Rozpoznawanie i leczenie chorych na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK, <i>Hematologia;</i> 8, 3: 177-196, 2017, <a href="https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/Hem.2017.0022/45109">https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/Hem.2017.0022/45109</a> (data dostępu: 27.09.2022 r.) |
| Więckowska 2020                                    | Więckowska B., Maciejczyk A., <i>Innowacyjna onkologia</i> , PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa 2020  |
| Wilcox 2017  | Wilcox R.A., Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management, <i>Am J Hematol.</i> ;92:1085-1102, 2017   |
| Willemze 2018                                      | Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L., i in., Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv30-iv40, 2018   |
| Willemze 2019                                      | Willemze R., Cerroni L., Kempf W., i in. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. <i>Blood.</i> 2019; 133(16):1703-14   |
| <b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b> |   |
| AIHTA 2018   | Austrian Institute For Health Technology Assessment, Horizon Scanning in Oncology, General Information, efficacy and safety data, <a href="https://eprints.aihta.at/1179/1/HSO_37th_Prioritisation.pdf">https://eprints.aihta.at/1179/1/HSO_37th_Prioritisation.pdf</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)   |
| AWMSG 2021   | All Wales Medicines Strategy Group, <a href="https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-mogamulizumab-poteligeo-2792/">https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-mogamulizumab-poteligeo-2792/</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)   |
| BAD 2018   | Gilson D., Whittaker S.J., Child F.J. i in., British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas, <i>Br J Dermatol.</i> 2019, 180(3):496-526   |
| CADTH 2022   | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Reimbursement Recommendation Mogamulizumab, (Poteligeo) <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0244REC-Poteligeo.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0244REC-Poteligeo.pdf</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)   |
| GBA 2020   | Bundesministerium für Gesundheit, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-558/2020-12-03_Resolution_Mogamulizumab_D-544_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/91-1455-558/2020-12-03_Resolution_Mogamulizumab_D-544_EN.pdf</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)   |

| Odwołanie  | Opis bibliograficzny  |
|------------|---|
| GBA 2020a  | Bundesministerium für Gesundheit, Justification to the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Mogamulizumab (Mycosis Fungoides, Sézary Syndrome), <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7106/2020-12-03_AM-RL_Mogamulizumab_D-544_TrG_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7106/2020-12-03_AM-RL_Mogamulizumab_D-544_TrG_EN.pdf</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.) |
| EORTC 2017 | Trautinger F., Eder J., Assaf C. i in., European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017, Eur J Cancer. 2017, 77:57-74.  |
| ESMO 2018  | Willemze R., Hodak E., Zinzani P.L. i in., ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol. 2018, 29(Suppl 4):30-40   |
| HAS 2019   | Haute Autorité de Santé, POTEFIGEO (mogamulizumab), antinéoplasique, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/poteligeo_synthese_ct17569.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/poteligeo_synthese_ct17569.pdf</a> (data dostępu: 25.10.2022 r.)  |
| NICE 2021  | National Institute for Health and Care Excellence, Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta754/resources/mogamulizumab-for-previously-treated-mycosis-fungoides-and-szary-syndrome-pdf-82611375437509">https://www.nice.org.uk/guidance/ta754/resources/mogamulizumab-for-previously-treated-mycosis-fungoides-and-szary-syndrome-pdf-82611375437509</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)  |
| NCCN 2020  | Horwitz S.M., Ansell S., Ai W.Z. i in., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Primary Cutaneous Lymphomas, NCCN Evidence Blocks™ Version 2.2020, NCCN 2020   |
| NCCN 2021  | Mehta-Shah N., Horwitz S.M., Ansell S. i in., NCCN Guidelines Insights: Primary Cutaneous Lymphomas, Version 2.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020, 18(5):522-536  |
| NCPE 2022  | National Centre for Pharmacoeconomics, Cost-effectiveness of mogamulizumab (Poteligeo®) for the treatment of adult patients with mycosis fungoides (MF) or Sézary syndrome (SS) who have received at least one prior systemic therapy, <a href="https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/08/Mogamulizumab-20061-Technical-Summary-Updated.pdf">https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/08/Mogamulizumab-20061-Technical-Summary-Updated.pdf</a> (data dostępu: 25.10.2022 r.)  |
| NOMA 2018  | Norwegian Medicines Agency, Mogamulizumab til behandling av kutant T-cellelymfom, <a href="https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_032_Mogamulizumab(Metodevarsel).pdf">https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_032_Mogamulizumab(Metodevarsel).pdf</a> (data dostępu: 25.10.2022 r.)   |
| PTOK 2020  | M. Sokołowska-Wojdyło, Pierwotne chłoniaki skóry, Onkologia w praktyce klinicznej 2020, 6 (supl. A):467-492   |
| SMC 2021   | Scottish Medicines Consortium, Mogamulizumab 4mg/mL concentrate for solution for infusion (Poteligeo®), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6023/mogamulizumab-poteligeo-final-may-2021-amended-240521-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6023/mogamulizumab-poteligeo-final-may-2021-amended-240521-for-website.pdf</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)   |
| TGA 2021   | Therapeutic Goods Administration, Australian Public Assessment Report for Mogamulizumab, <a href="https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-mogamulizumab-210427.pdf">https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-mogamulizumab-210427.pdf</a> (data dostępu: 29.09.2022 r.)  |