



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem

we wskazaniach:

uprzednio nieleczonego chłoniaka grudek w stopniu 1-3a,
uprzednio leczone chłoniaki strefy brzeżnej,
nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka
u dorosłych pacjentów

Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem

we wskazaniu:

nawrotowa lub oporna na leczenie postać chłoniaka rozlanego
z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*)
u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia
autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją
leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach
innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.4221.54.2022

OT.4221.55.2022

OT.4221.56.2022

OT.4221.57.2022

Data ukończenia: 9.02.2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.).

Zakres wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Baxter Polska Sp. z o.o., Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Incyte Biosciences Distribution B.V.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ADCC	cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ang. <i>antibody-dependent cell cytotoxicity</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AESI	zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (ang. <i>adverse event of special interest</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHCT/allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ALT	transaminaza alaninowa
ASCT/auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BAL	białaczka typu Burkitta (ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>)
BALT	pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (rozwijający się w drogach oddechowych) (ang. <i>bronchus-associated lymphoid tissue</i>)
bd	brak danych
BD	dwa razy dziennie (łac. <i>bis die sumendum</i>)
BEN	bendamustyna
BL	chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt lymphoma</i>)
BLL	chłoniak przypominający chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt-like lymphoma</i>)
BNL	<i>British National Lymphoma</i>
BOBi	schemat bendamustyna, obinutuzumab
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton tyrosine kinase</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i>
CAR-T	limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell</i>)
CD	cena detaliczna
CEOP	schemat cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
CHB	cena hurtowa brutto
CHOP	schemat doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
ChT	chemioterapia
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRu	niepotwierdzona pełna odpowiedź (ang. <i>complete response unconfirmed</i>)
CS	stopień zaawansowania klinicznego (ang. <i>clinical stage</i>)
CVP	schemat cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
DA-EPOCH	dawka dostosowana – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna (ang. <i>dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin</i>)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)

DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
DOR	czas odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>)
EBV	wirus Epsteina-Barr (ang. <i>Epstein-Barr virus</i>)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMZL	pozawęzłowy podtyp chłoniaka strefy brzeżnej (ang. <i>extranodal marginal zone lymphoma</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
G-CHOP-G	schemat obinutuzumab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące obinutuzumabem
G-CVP-G	schemat obinutuzumab + cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące obinutuzumabem
GCB	centrum rozmnażania komórek B (ang. <i>germinal center B-cell</i>)
GDP	schemat gemcytabina, deksametazon, cisplatyna
GELF	<i>Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>
GemOx	schemat gemcytabina, oksaliplatyna
GMZL	pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej żołądka (ang. <i>gastric marginal zone lymphoma</i>)
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i>)
HDT/ASCR	terapia wysokodawkowa z ratowaniem autologicznych komórek macierzystych (ang. <i>high-dose therapy and autologous stem cell rescue</i>)
HIV	ludzki wirus upośledzenia (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HL	chłoniak Hodgina (ang. <i>Hodgkin lymphoma</i>)
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
HTLV-1	ludzki wirus T limfotropowy (ang. <i>human T-cell lymphotropic virus</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IELSG	<i>International Extranodal Lymphoma Study Group</i>
INHL	indolentny chłoniak nieziarniczny (ang. <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
IPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>International Prognostic Index</i>)

IPP	inhibitory pompy protonowej
IRC	niezależny komitet oceniający (ang. <i>independent review committee</i>)
IS	istotność statystyczna
ISMCN	przedinwazyjna postać chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>in situ mantle cell neoplasia</i>)
ISRT	radykałna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (ang. <i>involved-site radiotherapy</i>)
IWG	<i>International Working Group</i>
KK	Konsultant Krajowy
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301)
Len	lenalidomid
LPL	chłoniak limfoplazmatyczny (ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i>)
MALT	pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (rozwijający się w tkance limfatycznej błon śluzowych przewodu pokarmowego i gruczołów wydzielania zewnętrznego) (ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>)
MIPI	Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla MCL
MM	szpiczak mnogi (ang. <i>multiple myeloma</i>)
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MTD	maksymalna tolerowana dawka (ang. <i>maximum tolerated dose</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniakiem nie-Hodgkina (ang. <i>non-Hodgkin's lymphoma</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	komórki typu NK (ang. <i>natural killers</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMZL	węzłowy podtyp chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>nodal marginal zone lymphoma</i>)
O	obinutuzumab
O-B	schemat obinutuzumab, bendamustyna
O-CHOP	schemat obinutuzumab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
O-CVP	schemat obinutuzumab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>objective response rate</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna sprzężona z tomografią komputerową (ang. <i>positrone emission tomography/computed tomography</i>)

PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>)
PJP	pneumocystozowe zapalenie płuc (ang. <i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i>)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POLA	polatuzumab wedotyny
PolabR	schemat polatuzumab wedotyny, bendamustyna, rytuksymab
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PV	pęcherzyca zwykła (łac. <i>pemphigus vulgaris</i>)
R / RTX	rytuksymab
R-B	schemat rytuksymab, bendamustyna
R-BAC	schemat rytuksymab, bendamustyna i cytarabina
R-B-R	schemat rytuksymab + bendamustyna + leczenie podtrzymujące rytuksymabem
R-CHOP	schemat rytuksymab, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-CHOP-R	schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące rytuksymabem
R-CHT	schemat rytuksymab, chemioterapia
R-COP	schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-CVP	schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-CVP-R	schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące rytuksymabem
R-F	schemat rytuksymab, fludarabina
R-FC	schemat rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid
R-GDP	schemat rytuksymab, gemcytabina, deksametazon, cisplatyna
R-GemOx	schemat rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna
R-LEN	schemat rytuksymab, lenalidomid
R-LEN-R	schemat rytuksymab + lenalidomid + leczenie podtrzymujące rytuksymabem
R/R	Nawrotowy / oporny (ang. <i>relapsed / refractory</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RDHA	schemat rytuksymab, deksametazon, cytarabina
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RP	Rada Przejrzystości
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAEs	poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse events</i>)
SALT	pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (rozwijający się w skórze) (ang. <i>skin-associated lymphoid tissue</i>)
SD	odpowiedź w postaci stabilnej choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SITC	<i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
SMZL	śledzionowy podtyp chłoniaka strefy brzeżnej (ang. <i>splenic marginal zone lymphoma</i>)
TAFAs	Tafasytamab
TEAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TK	tomografia komputerowa
TNF	inhibitory czynnika martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (ang. <i>time to treatment failure</i>)
TTNCT	czas do następnej chemioterapii (ang. <i>time to next chemotherapy</i>)
TTNLT	czas do następnego leczenia przeciwcłoniakowego (ang. <i>time to next anti lymphoma treatment</i>)
TTR	czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>time to response</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VZV	wirus ospy wietrznej (ang. <i>varicella zoster virus</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	8
1. Podstawowe informacje o zleceniu	10
2. Przedmiot i historia zlecenia	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Problem zdrowotny.....	12
3.1.1. Chłoniak grudkowy.....	12
3.1.2. Chłoniak strefy brzeżnej	13
3.1.3. Chłoniak z komórek płaszczka	14
3.1.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B.....	15
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	17
4. Interwencja oceniana	22
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	22
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	26
5. Opinie ekspertów klinicznych	28
6. Rekomendacje i wytyczne	29
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	29
6.1.1. Chłoniak grudkowy.....	29
6.1.2. Chłoniak strefy brzeżnej	32
6.1.3. Chłoniak z komórek płaszczka	36
6.1.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B.....	38
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	41
7. Alternatywne technologie medyczne	44
8. Wskazanie dowodów naukowych	48
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	48
8.1.1. Chłoniak grudkowy.....	49
8.1.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	49
8.1.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	51
8.1.2. Chłoniak strefy brzeżnej	55
8.1.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	55
8.1.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	57
8.1.3. Chłoniak z komórek płaszczka	60
8.1.3.1. Opis badań włączonych do analizy.....	60
8.1.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	62
8.1.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B.....	66
8.1.4.1. Opis badań włączonych do analizy.....	66
8.1.4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	68
8.1.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	72

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	73
9.1. Chłoniak grudkowy	73
9.1.1. Dane wejściowe	73
9.1.2. Wyniki	75
9.2. Chłoniak strefy brzeżnej	76
9.2.1. Dane wejściowe	76
9.2.2. Wyniki	77
9.3. Chłoniak z komórek płaszczka	78
9.3.1. Dane wejściowe	78
9.3.2. Wyniki	79
9.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B	79
9.4.1. Dane wejściowe	79
9.4.2. Wyniki	81
9.5. Podsumowanie i ograniczenia	82
10. Kluczowe informacje i wnioski	83
11. Źródła	92
12. Załączniki	96
12.1. Projekt załącznika C.84.d. (wskazania off-label dla lenalidomidu w katalogu chemioterapii)	96
12.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych	98
12.3. Strategie wyszukiwania publikacji	104
12.3.1. Chłoniak grudkowy	104
12.3.2. Chłoniak strefy brzeżnej	105
12.3.3. Chłoniaki z komórek płaszczka	108
12.3.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B	110

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RRRR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	2022-12-27 PLR.4504.1368.2022.PR
---	-------------------------------------

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem
- we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.
- uprzednio nieleczony chłoniak grudkowy w stopniu 1-3a (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7)
 - uprzednio leczone chłoniaki strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7)
 - nawracające lub odporne na leczenie chłoniaki z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7)
- u dorosłych pacjentów;

oraz

- lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem
- we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.
- nawrotowa lub oporna na leczenie postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8)

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

lenalidomid

Podmioty odpowiedzialne dla leków obecnie refundowanych zawierających substancję czynną lenalidomidum:

Accord Healthcare S.L.U. (Lenalidomide Accord), AS Grindeks (Lenalidomide Grindeks), Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o. (Lenalidomide Aurovitas), Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (Revlimid), Eugia Pharma (Malta) Ltd. (Lenalidomide Eugia), Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. (Lenalidomide Glenmark), Krka, d.d., Novo mesto (Lenalidomide Krka), Medical Valley Invest AB (Lenalidomide Medical Valley), Mylan Ireland Limited (Lenalidomide Mylan), Orion Corporation (Linorion), Pharmascience International Limited (Lenalidomide Pharmascience), Sandoz GmbH (Lenalidomide Sandoz), STADA Arzneimittel AG (Kleder), Teva B.V. (Lenalidomide Teva), Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. (Polalid), Zentiva, k.s. (Lenalidomide Zentiva)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- uprzednio nieleczony chłoniak grudkowy w stopniu 1-3a (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7) u dorosłych pacjentów
 - uprzednio leczone chłoniaki strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7) u dorosłych pacjentów
 - nawracające lub odporne na leczenie chłoniaki z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) u dorosłych pacjentów
 - nawrotowa lub oporna na leczenie postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8)
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 27 grudnia 2022 r., znak PLR.4504.1368.2022.PR, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przy przyjęciu jako terminu wpływu zlecenia 1 lutego 2023 r., przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301) dla substancji czynnej:

- 1) lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (kody ICD-10:
 - C82.0 – Z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) komórek, guzkowy,
 - C82.1 – Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) i wielkich komórek, guzkowy,
 - C82.7 – Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego);
- 2) lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (kody ICD-10:
 - C85.1 – Chłoniak z komórek B, nieokreślony,
 - C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego);
- 3) lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (kod ICD-10:
 - C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego);
- 4) lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem u dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (kody ICD-10:
 - C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane,
 - C83.2 – Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany),
 - C83.3 – Wielokomórkowy (rozlany),
 - C83.4 – Immunoblastyczny (rozlany),
 - C83.6 – Niezróżnicowany (rozlany),
 - C83.8 – Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych);

Do zlecenia załączono uzgodniony z Konsultantem Krajowym w dziedzinie hematologii projekt załącznika do katalogu chemioterapii dla lenalidomidu stosowanego w analizowanych wskazaniach (szczegóły rozdz. 12.1). Należy zauważyć, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. produkty lecznicze zawierające lenalidomid są refundowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C84). Rytuksymab również jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C51), należy zaznaczyć, że zakres wskazań objętych refundacją wg klasyfikacji ICD-10 zawiera oceniane kody (szczegóły rozdz. 12.2).

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z ChPL MINJUVI (tafasytamab) lek ten jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (*autologous stem cell transplant, ASCT*). Zapis ten nie znalazł odzwierciedlenia w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających lenalidomid (Szczegóły rozdz. 4.1). Produkt Minjuvi nie jest refundowany.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

3.1.1. Chłoniak grudkowy

ICD-10: C82.0 – Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)

C82.1 – Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = cleaved) i wielkich komórek, guzkowy

C82.7 – Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego

Definicja

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ang. follicular lymphoma FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

Klasyfikacja

Klasyfikacja patomorfologiczna

W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Komórki obu typów tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL. Dominującymi komórkami nacieku nowotworowego są centrocyty, ale obecność centroblastów jest patognomoniczna dla prawidłowego rozpoznania. Wyróżniono FL o stopniu złośliwości niskim (G1 i G2) lub wysokim (G3a i G3b) w zależności od liczby centroblastów widocznych w preparacie histologicznym w dużym powiększeniu mikroskopu świetlnego.

Klasyfikacja wg Ann Arbor (zaawansowanie kliniczne)

Stopień zaawansowania klinicznego (ang. *clinical stage*, CS) choroby ocenia się na podstawie klasyfikacji Ann Arbor:

- CS I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych;
- CS II – zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po jednej stronie przepony;
- CS III – zajęcie ≥ 2 grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony;
- CS IV – zajęcie szpiku lub rozległe zajęcie narządu pozalimfatycznego.

Dodatkowo stosuje się skróty opisujące inne istotne czynniki: A (objawy ogólne nieobecne); B (obecne objawy ogólne: gorączka ($>38^{\circ}\text{C}$) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata $>10\%$ masy ciała w ciągu ostatnich 6 m-cy); E (zlokalizowane zajęcie pozawęzłowe – stadium IE, IIE, IIIE); X (duża masa nowotworu – *bulky disease*); S (przerzuty w śledzionie). W tej klasyfikacji śledziona jest traktowana jak węzły chłonne.

Do określenia stopnia zaawansowania choroby stosuje się natomiast międzynarodowy wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka grudkowego FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*: wiek > 60 lat; stadium III-IV; hemoglobina $< 12,0$ g/dl; liczba zajętych okolic węzłowych > 4 ; LDH (dehydrogenaza mleczanowa) $>$ górnej granicy normy) i FLIPI2 (wiek > 60 lat; zajęcie szpiku kostnego; hemoglobina $< 12,0$ g/dl; węzły chłonne > 6 cm; $\beta 2$ -mikroglobulina $>$ górnej granicy normy).

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. Stanowi około 20-25% wszystkich nowych rozpoznań chłoniaków w Stanach Zjednoczonych. W Polsce FL rozpoznawany jest rzadziej. Roczną liczbę nowych przypadków FL szacuje się na ok. 250-450. Według publikacji Deptała 2010 FL

rozpoznawany jest u 4-5% chorych w Polsce. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1).

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

Rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

Źródło: OT.4220.28.2022 (Zmiana PL B.93+B.12)

3.1.2. Chłoniak strefy brzeżnej

ICD-10: C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych

C85.1 – Chłoniak z komórek B, nie określony

C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

Definicja

Chłoniak strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma) to choroba nowotworowa wywodząca się z limfocytów B strefy brzeżnej grudki chłonnej ośrodka rozmnażania limfocytów. Chłoniaki strefy brzeżnej mogą występować w postaci węzłowej (początkowo umiejscowiona jedynie w węzłach chłonnych) lub pozawęzłowej (określane jako nowotwory typu MALT, związane z tkanką chłonną błon śluzowych narządów: w żołądku, tarczycy, oczodole, płucach, rzadziej – w spojówkach, gruczołach łzowych, sutku, grasicy, nerce i pęcherzu moczowym). Według informacji dostępnych na stronie KRN chłoniaki strefy brzeżnej stanowią połowę wszystkich chłoniaków pierwotnie umiejscowionych w żołądku.

Epidemiologia

Chłoniaki strefy brzeżnej stanowią 10-15% wszystkich chłoniaków. Są to łagodne podtypy chłoniaka nieziarniczego (NHL), w USA w 2016 roku zdiagnozowano 7460 nowych przypadków, co stanowiło 7% wszystkich dojrzałych NHL. Najczęściej występują u osób starszych, około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn.

Ryzyko zachorowania na chłoniaki jest zwiększane przez infekcje związane z wirusem Epsteina-Barr (EBV), bakterią *Helicobacter pylori*, ludzkim wirusem T limfotropowym (HTLV-1) oraz wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

Rozpoznanie

Choroba przebiega zazwyczaj łagodnie, często bezobjawowo. Zwykle od początku objawia się uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku oraz często zajęciem wątroby i śledziony; rzadko występują objawy ogólne. Progresja objawów jest powolna.

Rozpoznanie przebiega na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemicznego węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej. Stadium zaawansowania choroby określa się według klasyfikacji Ann Arbor na podstawie liczby i umiejscowienia zajętych okolic węzłowych oraz obecności objawów systemowych. Badania diagnostyczne obejmują: wywiad lekarski, ocenę stanu sprawności, badanie lekarskie, morfologię krwi z rozmazem, badania biochemiczne (dehydrogenaza mleczanowa, beta-2-mikroglobulina, enzymy wątrobowe, wskaźniki nerkowe, glukoza, kwas moczowy, proteinogram – szczegółowe badanie białek krwi), badania obrazowe (TK szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy), biopsję szpiku.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się wykonać badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów wątrobowych (zapalenia wątroby typu B i C) oraz wirusa HIV.

Rokowanie

Rokowanie jest uzależnione od podtypu chłoniaka. Chłoniaki powolne (indolentne) charakteryzują się częstymi remisjami (>50%) lecz krótkotrwałymi (do kilku lat). Wyleczenia są sporadyczne. Typowy jest przewlekły przebieg z kolejnymi nawrotami. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 8-10 lat. Chłoniaki indolentne mogą transformować w chłoniaki agresywne. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat.

Wg danych KRN w 2019 r. w Polsce zarejestrowano 1004 zgony wśród pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C.85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych.

Na podstawie danych z HAEMACARE (48 rejestrów w 20 krajach europejskich) szacowane 5-letnie względne przeżycie dla przypadków MZL zdiagnozowanych w latach 2000–2002 wynosiło 81,4%, z niewielkimi różnicami w zależności od płci lub regionu Europy.

Źródło: KRN¹, portal mp.pł Cerhan 2021³

3.1.3. Chłoniak z komórek płaszczca

ICD-10: C85 – Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych

C83.1 – chłoniak z komórek płaszczca

C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego

W dziesiątej wersji ICD10 (WHO 2016) chłoniak z komórek płaszczca znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. non-follicular) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczca”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczy rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarniczego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma; w wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarniczych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej.

Definicja

Chłoniak z komórek płaszczca (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphomas*, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczca wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność).

Aktualnie rozpoznaje się dwa typy MCL o różnym przebiegu, co odzwierciedla ich odmienną patogenezę. Postać klasyczna MCL charakteryzuje się brakiem lub nieznaczną mutacją genu IGHV oraz zajęciem węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych. Ten typ MCL może przekształcić się w agresywne postaci blastoidną lub pleomorficzną. Z kolei postać MCL, która odznacza się mutacją w obrębie genu IGVH i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych, bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. *leukemic nonnodal MCL*) ma charakter indolentny i przebiega zwykle łagodniej, choć również może przekształcić się w formę agresywną. Typ indolentny stanowi ok. 15% rozpoznań wśród wszystkich MCL, a przeżycie pacjentów wynosi zwykle od 5 do 12 lat. Dodatkowo, wyróżnia się również przedinwazyjną postać MCL (ang. *in situ mantle cell neoplasia*; ISMCN), odznaczającą się niewielkim ryzykiem klinicznym: powolnym przebiegiem oraz niskim ryzykiem proliferacji.

Epidemiologia

Chłoniak z komórek płaszczca stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarniczych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana wieku w chwili rozpoznania to 68 lat. Choroba częściej występuje u mężczyzn (stosunek zachorowań M:K=3-4:1). Jest sklasyfikowany w rejestrze Orphanet jako choroba rzadka (kod: ORPHA52416).

¹ <https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-strefy-brzeznej-typy-morfologiczne#page-main-image>

² <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>

³ <https://aol.amegroups.com/article/view/6993/html>

Rozpoznanie

W diagnozie MCL wymagane jest użycie metod immunohistochemicznych w celu wykrycia antygenów charakterystycznych dla dojrzałych limfocytów B. W przypadkach trudnych diagnostycznie, dodatkowo stosuje się badania cytogenetyczne oraz molekularne. Rozpoznanie uzupełnia się o ocenę stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), określenie czynników rokowniczych (według indeksu MIPI) oraz określenie stanu sprawności (np. według WHO/ECOG) w celu dobrania odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

MCL zwykle rozpoznawany jest późno, w fazie uogólnionego zajęcia węzłów chłonnych, śledziony, szpiku i krwi obwodowej, choć zmiany masywne występują rzadko, a chorzy są w dobrym ogólnym stanie sprawności.

Rokowanie

Rokowanie zależy w znacznej mierze od oceny stanu sprawności pacjenta (np. według WHO/ECOG), a w mniejszym stopniu od oceny stopnia zaawansowania choroby (według Ann Arbor), ponieważ w momencie rozpoznania u większości chorych stwierdza się stopień III lub IV. W badaniu Hoster 2008 zaobserwowano, że szczególnie ważną wartością dla określenia rokowania mają 4 czynniki: wiek, stopień sprawności, aktywność LDH i liczba leukocytów w μl . Na ich bazie powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL: indeks MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index), który najdokładniej prognozuje rokowanie w MCL. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat; w przypadku typu indolentnego wzrasta do 5-12 lat.

Źródło: Raport nr OT.4331.29.2019 (AWA Revlimid)

3.1.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Definicja

ICD-10: C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane

- C83.2 – Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany),
- C83.3 – Wielokomórkowy (rozlany),
- C83.4 – Immunoblastyczny (rozlany),
- C83.6 – Niezróżnicowany (rozlany),
- C83.8 – Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych);

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny).

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicy genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin.

Klasyfikacja

DLBCL należy w szerszym znaczeniu do chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. non-Hodking lymphoma). Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).

DLBCL może powstać *de novo*, a także może powstać z wcześniejszego/istniejącego chłoniaka o niskim stopniu złośliwości (indolentnego), takiego jak chłoniak grudkowy (FL) lub chłoniak strefy brzeżnej (MZL), wówczas jest on powszechnie określany jako chłoniak ulegający transformacji.

Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją nowotworów układu chłonnego według WHO z 2016 r. chłoniak

rozlany z dużych komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B. w powyższej klasyfikacji wyróżniono następujące typy DLBCL:

I. DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, ang. DLBCL not otherwise specified), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznego przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej:

- 1) podtyp centroblastyczny,
- 2) podtyp immunoblastyczny,
- 3) podgrupa molekularna wywodząca się z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. germinal center B-cell type),
- 4) podgrupa molekularna wywodząca się z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. activated B-cell type);

II. Pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL CNS, ang. primary DLBCL of the central nervous system) o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna, jądra). Występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego;

III. Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL, ang. primary cutaneous DLBCL), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (~90%) i rzadko w innych lokalizacjach. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku;

IV. DLBCL nieokreślony EBV+ (EBV+ DLBCL) nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Rozpoznaje się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem. Około 70% przypadków tego chłoniaka przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez;

V. DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCLCI, ang. DLBCL associated with chronic inflammation) rozwija się w surowiczych jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej.

VI. Chłoniak śródnaczyniowy z dużych komórek B (IVLBCL, ang. intravascular large B-cell lymphoma) jest bardzo rzadką pozawęzłową odmianą DLBCL, którą charakteryzuje obecność komórek chłoniakowych w świetle małych naczyń krwionośnych, głównie włosowatych. W obrazie klinicznym dominuje uogólnione zajęcie narządów pozalimfatycznych, w tym OUN, skóry, płuc, nerek, nadnerczy, często z towarzyszącym zespołem krzepnięcia wewnątrznaczyniowego i zmianami krwotocznymi, zakrzepowymi i martwiczymi w obrębie tkanek.

Rozpoznanie

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (od 2014 roku stosuje się modyfikację tej klasyfikacji – klasyfikację Lugano) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (ang. *International Prognostic Index*, IPI). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

Zaawansowanie chłoniaków fluorodeoksyglukozaowidnych (w tym DLBCL) ustala się na podstawie pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT). Trepanobiopsja szpiku kostnego jest wymagana jedynie w przypadkach negatywnego wyniku badania PET-CT lub niemożności jego przeprowadzenia.

Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią 30–40% chłoniaków nieziarniczych (chłoniaków nie-Hodgkina).

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, przez 45/100 000 w wieku 60–64 lat, do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. DLBCL najczęściej diagnozuje się w wieku 65–74 lat, przy czym mediana wieku rozpoznania wynosi 70 lat. Przyjmuje się, że u około 20–30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10–15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie.

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn).

Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł 3,6/100 tys. u kobiet i 4,3/100 tys. u mężczyzn. Zawężając statystyki do osób dorosłych (≥ 20 r.ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba nowych przypadków z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 708 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 70-74 lat), natomiast wśród mężczyzn 760 (najwięcej rozpoznań w grupie wiekowej 65-69 lat). Zgony stwierdzono łącznie wśród 506 osób z nieznaczną przewagą płci żeńskiej (254 kobiet, 252 mężczyzn), wsp. surowy na 100 tys. mieszkańców wyniósł odpowiednio 1,3 u kobiet i 1,4 u mężczyzn. Zawężając statystyki do osób dorosłych (≥ 20 r.ż. zgodnie z przyjętym podziałem na grupy wiekowe w raporcie KRN) liczba zgonów z rozpoznaniem ICD-10: C83 wynosiła wśród kobiet 253 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 85+ lat), natomiast wśród mężczyzn 250 (najwięcej zgonów w grupie wiekowej 65-69 lat).

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Większość nawrotów pojawia się w pierwszych 3 latach trwania choroby, a tylko 10% występuje później niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy. Główne przyczyny, dla których pacjenci z badania rejestracyjnego dla leku Minjuvi nie kwalifikowali się do ASCT obejmowały: podeszły wiek (45,7%), oporność na leczenie w ramach chemioterapii ratunkowej (23,5%), choroby współistniejące (13,6%) oraz odmowę zastosowania chemioterapii wysokodawkowej/ASCT (16,0%). Wyniki leczenia takich pacjentów, niekwalifikujących się do przeszczepienia pozostają słabe, z medianą całkowitego przeżycia (OS) wynoszącą około 6 miesięcy. Należy zauważyć dodatkowo, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych.

Źródło: Raport nr OT.4231.8.2021 (AWA Polivy); Raport nr OT.4331.53.2020 (AWA Yescarta); Raport nr OT.4351.25.2016 (AWA Pixuvri), Raport nr 15/2022 Minjuvi (tafasytamab) (TLI)

3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Oceniana populacja obejmuje pacjentów z:

- uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowy w stopniu 1-3a (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7);
- uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7);
- nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą (ICD-10: C85.7);
- nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8).

Z uwagi na to, że kody ICD-10 obejmują populację szerszą niż oceniana, nie jest możliwe określenie liczebności populacji w oparciu o dane NFZ. Liczbę pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wymienione w projekcie załącznika C.84.d. kody (szczegóły rozdz. 12.1) przedstawiono w tabeli poniżej.

Od lipca 2022 r. lenalidomid był finansowany w programie lekowym B.93 Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85), jednak dane ze zrealizowanych świadczeń oraz liczebności pacjentów włączonych do programu nie zostały dotychczas sprawozdane.

Tabela 1. Liczebność populacji obejmującej wnioskowane kody ICD-10 wg danych NFZ (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL) wg kodu ICD-10 (główny lub współistniejący)	2017	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022 r.
C82.0	1 174	1 257	1 378	1 398	1 478	1 192
C82.1	171	141	162	177	182	138
C82.7	791	799	829	941	1 192	1 011
C82.0 i/lub C82.1 i/lub C82.7	2 010	2 098	2 251	2 377	2 645	2 236
C83	6 411	5 844	5 659	5 060	4 977	3 323
C83.2	629	606	608	565	598	431
C83.3	206	251	339	407	600	503
C83.4	302	307	290	254	242	156
C83.6	213	199	221	210	240	177
C83.8	2 251	2 280	2 233	2 087	2 195	1 740
C83 i/lub C83.2 i/lub C83.3 i/lub C83.4 i/lub C83.6 i/lub C83.8	8 533	8 111	7 963	7 357	7 406	5 487
C85.1	1 940	2 025	2 117	2 009	2 287	1 523
C85.7	5 524	6 338	7 481	7 848	8 129	6 388
C85.1 i/lub C85.7	6 958	7 781	8 935	9 263	9 672	7 543

Zgodnie z danymi NFZ za okres 2019 – III kwartał 2022 r. wśród ocenianych jednostek chorobowych świadczenie RDTL zrealizowano u 246 pacjentów. Najczęściej sprawozdawaną substancją czynną był ibrutynib (N=186, 76%), a następnie polatuzumab wedotyny (N=16, 7%). Z kolei, lenalidomid został zastosowany jedynie u 8 (3%) pacjentów z populacji ogółem. Świadczenie RDTL zrealizowano najczęściej we wskazaniach C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (N=164) oraz C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych (N=85). Wśród populacji z innymi określonymi postaciami chłoniaka nieziarniczego (C85.7) ibrutynib zastosowano u 136 (83%) pacjentów, natomiast w populacji z innymi postaciami rozlanych chłoniaków nieziarniczych (C83.8) ibrutynib w ramach RDTL podano u 70 (82%) pacjentów.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji obejmującej wnioskowane kody ICD-10, u której sprawozdano realizację RDTL (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery PESEL) wg kodu ICD-10 (główny)	2019	2020	2021	I-III kw. 2022	Ogółem
C85.7 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego – inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego	13	45	95	84	164
C83.8 Chłoniak nieziarniczy rozlany – inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych	18	46	37	23	85
C83 Chłoniak nieziarniczy rozlany	1	1	1	3	6
C82.0 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy] – z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy	-	-	3	4	5
C82.7 Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy] – inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego	-	1	2	3	5
C85.1 Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego – chłoniak z komórek b, nieokreślony	-	1	3	1	4
C83.6 Chłoniak nieziarniczy rozlany – niezróżnicowany (rozlany)	-	1	2	1	3
C83.2 Chłoniak nieziarniczy rozlany – mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)	-	1	1	2	3
C83.3 Chłoniak nieziarniczy rozlany – z dużych komórek (rozlany)	-	-	2	2	3
Ogółem	28	84	139	121	246

Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianych wskazaniach. W opinii prof. Jana Walewskiego, Kierownika Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, populacja pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi od 10% do 25% w zależności od wskazania. W opinii prof. Lidii Gil, Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii odsetki te wyniosą od 30% do 60%, zostały jednak określone wyłącznie względem liczby nowych zachorowań w ciągu roku. Uwzględniając liczebności pacjentów tj. nowe zachorowania (oszacowanie wg prof. Jana Walewskiego, prof. Lidii Gil) i obecną liczbę chorych (oszacowanie wg prof. Jana Walewskiego) oraz odsetki przedstawione przez ekspertów oszacowana wielkość populacji docelowej wynosi w przybliżeniu:

- dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (kody ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7): 119 – 180 (nowe zachorowania), 250 (obecna liczba chorych);
- dorośli pacjenci z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (kody ICD-10: C85.1, C85.7): 30 – 60 (nowe zachorowania), 120 (obecna liczba chorych);
- dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (kody ICD-10: C85.7): 50 – 100 (nowe zachorowania), 160 (obecna liczba chorych);
- dorośli pacjenci z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (kody ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8): 30 – 80 (nowe zachorowania), 60 (obecna liczba chorych).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące ocenianej populacji*

Populacja		Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (kody ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7)	Obecna liczba chorych w Polsce	2 353 wszystkich, ok. 1 000 jest nieleczonych	-
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	474	600
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,25	30%
Dorośli pacjenci z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (kody ICD-10: C85.1, C85.7)	Obecna liczba chorych w Polsce	2 716 wszystkich C85, ok. 600 strefy brzeżnej	-
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 150	100
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,20	60%
Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (kody ICD-10: C85.7)	Obecna liczba chorych w Polsce	ok. 800	-
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	ok. 250	250
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,20	40%

Populacja		Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii
Dorośli pacjenci z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (kody ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8)	Obecna liczba chorych w Polsce	9 305 wszystkich, wg tego kryterium ok. 600	-
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1 417 nowych rozpoznań, ok. 300 nowych nawrotów wg tego kryterium	200
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,10	40%

*Wskazane źródła: Prof. Jan Walewski: <https://onkologia.org.pl/pl/publikacje> oraz oszacowania własne; Prof. Lidia Gil: Szacunki własne, KRN Zgodnie z opinią prof. Ewy Lech-Marańdy, Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii i inicjatora ocenianych zmian, przekazaną Ministerstwu Zdrowia, wielkość populacji docelowej (rocznie) dla poszczególnych wskazań dotychczas nieobjętych refundacją będzie kształtować się następująco:

- *Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a. To zastosowanie jest od kilku lat w rekomendacjach amerykańskich (NCCN) i od roku w rekomendacjach europejskich (ESMO). Szacowana populacja ok. 200 chorych rocznie.*
- *Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej, są rekomendacje NCCN. Szacowana populacja ok. 200 chorych rocznie.*
- *Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą – szacowana populacja to ok. 80-100 chorych rocznie.*

Należy przy tym podkreślić, że prof. Ewa Lech-Marańda zaznaczyła, że określenie potencjalnej populacji chorych nie opiera się na „twardych” danych, a jedynie na szacunkowej ocenie klinicznej.

Opinie ekspertów dotyczące możliwych technologii opcjonalnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych stosowane w omawianych wskazaniach

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Chłoniak grudkowy w stopniu 1-3a – pierwsza linia leczenia osób dorosłych					
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii	<i>Rytuksymab lub obinutuzumab + bendamustyna</i>	0,40	0,20		
	<i>R- lub O-CHOP</i>	0,30	0,15		x
	<i>R- lub O-CVP</i>	0,20	0,15	x	
Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>Obserwacja</i>	30	30	x	
	<i>Bobi</i>	40	20		
	<i>CHOPR like</i>	30	10		x

Ekspert	Technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Chłoniak strefy brzeżnej ≥1 linia leczenia u osób dorosłych					
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii	<i>Rytuksymab lub obinutuzumab + bendamustyna</i>	0,50	0,40		
	<i>R- lub O-CVP</i>	0,30	0,25	x	
	<i>Inhibitor BTK</i>	0,10	0,30 (w razie refundacji)		x
Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>R-B</i>	30	20		x
	<i>R</i>	60	40	x	
	<i>CHOPR like</i>	10	10		
Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą u osób dorosłych					
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii	<i>Inhibitor BTK</i>	0,15	0,40 (zależnie od refundacji)		
	<i>Bendamustyna/ cytarabina/ gemcytabina/ bortezomib</i>	0,80	0,20	x	
	<i>Brexu-cel (CART)</i>	0	0,30 (zależnie od refundacji)		x
Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>RBAC</i>	70	35		x
	<i>R-B</i>	30	20	x	
Nawrotowy albo oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), u pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych					
Prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii	<i>Polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab</i>	0,25	0,25		
	<i>Liso-cel (CART)</i>	0,10	0,25		x
	<i>GemOx + rytuksymab</i>	0,40	0,20	x	
Prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	<i>Pola-RB</i>	30	20		
	<i>CART</i>	50	Brak zmiany odsetka pacjentów*		x
	<i>RGEMOX</i>	20	18	x	

* informacja doprecyzowana w ramach korespondencji mailowej

BOBi – bendamustyna, obinutuzumab; CHOP – doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CHOPR – CHOP-R/O lub CVP-R/O; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; GemOx – gemcytabina, oksaliplatyna; O – obinutuzumab; POLA-RB – polatuzumab wedotyny, bendamustyna, rytuksymab; R – rytuksymab; RGEMOX – rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna

4. Interwencja oceniana

4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających lenalidomid

Refundowane prezentacje	<p>Kleder, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Accord, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Aurovitas, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Glenmark, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Grindeks, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Krka, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Medical Valley, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Mylan, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Pharmascience, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Sandoz, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Teva, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Lenalidomide Zentiva, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Linorion, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Polalid, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p> <p>Revlimid, kapsułki twarde w dawkach od 5 do 25 mg</p>
Kod ATC	L01FX12
Substancja czynna	Lenalidomid
Wskazanie zarejestrowane⁴	<p><u>Szpiczak mnogim</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezom bem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.</p> <p>Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.</p> <p><u>Zespoły mielodysplastyczne</u></p> <p>Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczą</u></p> <p>Produkt Revlimid <u>w monoterapii</u> wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy</u></p> <p>Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z <u>uprzednio leczonym</u> chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).</p>
Oceniane wskazanie	<p><u>Chłoniak grudkowy</u></p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z <u>uprzednio nieleczonym</u> chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (kody ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7);</p>

⁴ W tabeli podano wskazania zarejestrowane przez EMA. W USA Revlimid (lenalidomid) jest zarejestrowany przez FDA u dorosłych pacjentów we wskazaniach: do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w szpiczaku mnogim (MM); leczenie podtrzymujące u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (auto-HSC); anemia zależna od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych (MDS) o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, z obecnością lub bez obecności dodatkowych nieprawidłowości cytogenetycznych; nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczą (MCL) u pacjentów po dwóch wcześniejszych terapiach; do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (FL); do stosowania w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL).

https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&ApplNo=021880

	<p><u>Chłoniak strefy brzeżnej⁵</u> Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (kody ICD-10: C85.1, C85.7);</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Lenalidomid <u>w skojarzeniu z rytuksymabem</u> u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (kod ICD-10: C85.7).</p> <p><u>Chłoniak rozlany z dużych komórek B⁶</u> Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem u dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (kody ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8)</p>
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ub kwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitinacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.</p> <p>W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q.</p> <p>Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.</p> <p>Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytupoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α i IL-6) przez monocyty.</p>
Dopuszczenie do obrotu	14.06.2007, EMA

Źródło: ChPL Revlimid

Poniżej zaprezentowano charakterystyki produktów, które będą stosowane w analizowanych wskazaniach w skojarzeniu z lenalidomidem.

Tabela 6. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych zawierających rytuksymab

Refundowane prezentacje	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawkach 100 i 500 mg Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawkach 100 i 500 mg Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawkach 100 i 500 mg
Kod ATC	L01XC02
Substancja czynna	Rytuksymab
Wskazanie zarejestrowane	<p><u>Chłoniaki niezmiernicze (NHL)</u> Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu <u>wcześniej nieleczonych</u> dorosłych chorych na <u>niezmiernicze chłoniaki grudkowe</u> w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezmiernicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</p>

⁵ Oceniane w niniejszym raporcie jako wskazanie pozarejestrycyjne dla lenalidomidu (brak rejestracji przez EMA) stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej, jest wskazaniem zarejestrowanym w USA przez FDA, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021880>.

⁶ Oceniane w niniejszym raporcie jako wskazanie pozarejestrycyjne dla lenalidomidu (brak rejestracji przez EMA) stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z tafasytamabem u dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT), jest wskazaniem zarejestrowanym przez EMA dla drugiego leku wchodzącego w skład ocenianego schematu, tj. dla tafasytamabu.

Produkt Minjuvi (tafasytamab) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/minjuvi/product-information-section>.

	<p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku ≥ 6 miesięcy do < 18 lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. Burkitt lymphoma, BL) /białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. mature B-cell acute leukaemia, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. Burkitt-like lymphoma, BLL).</p> <p><u>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhbitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).</p> <p>Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</u></p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od ≥ 2 do < 18 lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.</p> <p><u>Pęcherzyca zwykła</u></p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
Oceniane wskazanie	<p><u>Chłoniak grudkowy</u></p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (kody ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7);</p> <p><u>Chłoniak strefy brzeżnej</u></p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (kody ICD-10: C85.1, C85.7);</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u></p> <p>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (kod ICD-10: C85.7).</p>
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w $> 95\%$ przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>
Dopuszczenie do obrotu	2 czerwca 1998 r.

Źródło: ChPL dla wymienionych produktów leczniczych

Tabela 7. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego zawierającego tafasytamab

Refundowane prezentacje	Brak
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg, 1 fiol.
Kod ATC	L01FX12

Substancja czynna	Tafasitamab
Wskazanie zarejestrowane	Do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka niezłazniczego rozlanego z dużych komórek B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (<i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT)
Oceniane wskazanie	<u>Chłoniak rozlany z dużych komórek B</u> Lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem u dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (kody ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8)
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: <ul style="list-style-type: none"> • zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoxyczności, limfocyty T$\gamma\delta$ i fagocyty; • bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.
Status leku sierocego	Tak
Dopuszczenie do obrotu	EMA 26.08.2021 r., dodatkowy monitoring, dopuszczenie warunkowe

Źródło: ChPL Minjuvi

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancja czynna lenalidomid była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w części ocenianych wskazań, tj. chłoniak grudkowy, chłoniak rozlany z dużych komórek B oraz chłoniak z komórek płaszczka, nie była natomiast przedmiotem oceny we wskazaniu chłoniak strefy brzeżnej.

Produkt leczniczy Revlimid (lenalidomid) w skojarzeniu z rytuksymabem był przedmiotem oceny Agencji w ramach procedury RDTL w uprzednio leczonym chłoniaku nieziarnicznym guzkowatym (grudkowym) (ICD-10: C82.7). Terapia uzyskała pozytywne opinie zarówno Rady Przejrzystości, jak i AOTMiT (opinia RP nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r., Opinia AOTMiT nr 97/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. – zlecenie 165/2020 w BIP AOTMiT⁷).

Ponadto we wskazaniu chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy [grudkowy], C83 Chłoniak nieziarniczny rozlany) w 2014 r. ocenie podlegał produkt leczniczy MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT było negatywne – w uzasadnieniach decyzji wskazano na niską jakość dowodów naukowych, zwrócono również uwagę na wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa (zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych). (zlecenie 201/2014 w BIP AOTMiT⁸)

We wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka oceniany był jedynie lenalidomid stosowany w monoterapii. Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wprowadzenie do refundacji leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7)”, natomiast Prezes Agencji wydał rekomendację negatywną⁹.

W 2022 r. Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w pierwszej kolejności (kategoria A) między innymi produktu Minjuvi (tafasytamab) w skojarzeniu z lenalidomidem w analizowanym wskazaniu (Opinia RP 25/222 z 21 lutego 2022 r.¹⁰).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dotychczasowe oceny Agencji dla substancji czynnej *lenalidomid, rituksymab i tafasytamab*

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
Chłoniak grudkowy	
<i>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem</i>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ravlimid (lenalidomid), kapsułki twarde 10 mg, we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii powołano się na wyniki dwóch RCT: II i III fazy oraz pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.
Opinia nr 97/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Ravlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ravlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL). W opinii powołano się na wyniki dwóch RCT: AUGMENT (badanie III fazy porównujące leczenie skojarzone lenalidomidem i rytuksymabem z placebo w populacji pacjentów z nawracającymi lub opornymi chłoniakami indolentnymi – w tym chłoniakiem grudkowym) oraz CALGB 50401 / Alliance (badanie II fazy porównujące leczenie lenalidomidem z leczeniem skojarzonym lenalidomidem i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym chłoniakiem grudkowym). Wskazano również na pozytywną relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

⁷ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6868-165-2020-zlc>

⁸ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3312>

⁹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6071-106-2019-zlc>

¹⁰ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
<i>Rytuksymab</i>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fioł. à 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wykazują na brak istotnych różnic statystycznych w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu dożylnym a stosowanym w podaniu podskórnym. Jednocześnie dostępne dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych na niewielkich grupach chorych wskazują na istotne statystycznie zwiększenie częstości działań niepożądanych, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia.</p>
Rekomendacja nr 234/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fioł. à 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W uzasadnieniu rekomendacji powołano się na niskiej i średniej jakości dowody naukowe.</p>
Chłoniak strefy brzeżnej	
<i>Lenalidomid – brak ocen¹¹</i>	
<i>Rytuksymab – brak ocen</i>	
Chłoniak z komórek płaszcza	
<i>Lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem – brak ocen</i>	
<i>Rytuksymab – brak ocen</i>	
<i>Lenalidomid (monoterapia)</i>	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku	<p>Ocenie podlegał jedynie lenalidomid w monoterapii w 2019 roku – Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała wprowadzenie do refundacji leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (ICD-10: C85.7)”.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 54/2019 z dnia 16 lipca 2019 r.	<p>Główne argumenty decyzji Rady Przejrzystości:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualnie, w Polsce nie jest finansowany żaden program lekowy dedykowany pacjentom z chłoniakiem z komórek płaszcza. - Lek ten stosowany jest w dwóch programach lekowych i powoduje bardzo duże obciążenie budżetu płatnika. <p>Prezes Agencji wydał rekomendację negatywną.</p>
Chłoniak rozlany z dużych komórek B	
<i>Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</i>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.	<p>Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących pozycji, spośród przedstawionych przez Agencję do oceny Rady:</p> <p>w pierwszej kolejności (kategoria A):</p> <p>(...) 4. Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: nawrotowa albo oporna na leczenie postać chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT).</p>

¹¹ Ocena nr BIP 256/2020 dla rozpoznania wg ICD-10 dla kodu C85.1 chłoniak z komórek B, nieokreślony, w którym mieści się m.in. wskazanie: chłoniak strefy brzeżnej. Raport dotyczył jednak innej jednostki chorobowej, tj. chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z rozsianym, wielogniskowym zajęciem mózgu, <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7053-256-2020-zlc>.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 2 ekspertów klinicznych na temat stosowania lenalidomidu w skojarzeniach w ocenianych wskazaniach. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. dr hab. Jan Walewski, Kierownik Kliniki Nowotworów Układu Chłonnego, Dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii, wyraził swoje poparcie dla objęcia finansowaniem substancji czynnej lenalidomid w ocenianych wskazaniach: „*wprowadzenie lenalidomidu do katalogu chemioterapii jest bardzo korzystne dla pacjentów w wymienionych wskazaniach, ponieważ zapewni dostęp do racjonalnej alternatywy dla chemioterapii, zwłaszcza w sytuacji oporności na cytostatyki.*”

(...) Ponadto, byłoby uzasadnione nie ograniczać wskazania w ramach kodu C85.7 do chłoniaka z komórek płaszczka, ale umożliwić także rozliczanie substancji we wskazaniu chłoniak DLBCL ośrodkowego układu nerwowego. [Ghesquieres H et al.: Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVR1) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA). Ann Oncol 2019; 30(4): 621-628. doi: 10.1093/annonc/mdz032].”

Ponadto ekspert wskazał, iż nie istnieją specyficzne grupy pacjentów, które w większym lub mniejszym stopniu skorzystają ze stosowania ocenianej technologii. W opinii nie wymieniono żadnych potencjalnych zagrożeń niewłaściwego zastosowania analizowanych leków ani potencjalnych problemów związanych z ich stosowaniem.

Prof. Lidia Gil – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii również nie wymieniła żadnych potencjalnych problemów związanych ze stosowaniem analizowanych skojarzeń, natomiast w zakresie możliwych nadużyć wskazała:

- Chłoniak grudkowy w stopniu 1-3a – I linia leczenia – *kwalifikacja do leczenia chorych z progresywną, dynamiczną chorobą – w tej grupie chemioterapia CHOPR-like jest najwłaściwsza;*
- Chłoniak strefy brzeżnej > 1 linii leczenia – *kwalifikacja do leczenia pacjentów wymagających tylko obserwacji;*
- Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u osób dorosłych – *wydłużone leczenie u chorych bez optymalnej odpowiedzi;*
- Nawrotowy albo oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B – *kwalifikacja do leczenia chorych, którzy powinni być poddani auto-HSCT, allo-HSCT lub CAR-T.*

W zakresie pytania odnoszącego się do pacjentów o specyficzną charakterystyce, którzy mogą najbardziej skorzystać ze stosowanej technologii ekspert wskazała jedynie grupę chorych z DLBCL, u których występuje zajęcie OUN lub schorzenia OUN.

6. Rekomendacje i wytyczne

6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 13-25.01.2023 r. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych odnoszących się do terapii pacjentów z:

- 1) uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a,
- 2) uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej,
- 3) nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą,
- 4) z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Society for Haematology Guidelines (ASH), <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines>
- American Society of Clinical Oncology (ASCO), <https://www.asco.org>,
- British Society for Haematology (BSH), <https://b-s-h.org.uk/>,
- EuroBloodNet ERN in Rare Hematological Diseases (RHD) <http://www.eurobloodnet.com/best-practices/guidelines-repository/>,
- European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>,
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), <https://www.eortc.org/guidelines/>
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>,
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org>,
- International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org>,
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>,
- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC), <https://www.sitcancer.org/>,

Ponadto przeszukano zasoby internetowe przy użyciu przeglądarki internetowej.

Poniżej przedstawiono wyniki wyszukiwania rekomendacji klinicznych dla poszczególnych wskazań.

6.1.1. Chłoniak grudkowy

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*).

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *follicular lymphoma*.

Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 5 publikacji zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do terapii pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN 1.2023), European Society for Medical Oncology z 2020 r. (ESMO 2020), Society for Immunotherapy of Cancer z 2020 r. (SITC 2020) oraz wytyczne British Society for Haematology z 2020 r. (BSH 2020).

Najnowsze wytyczne NCCN 1.2023 wymieniają lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) jako jeden z sugerowanych schematów terapii w I. linii leczenia chłoniaka grudkowego w stopniu 1-2. Natomiast wytyczne polskie PTOK 2020 wymieniają skojarzenie R-LEN jako opcję leczenia bez określenia stopnia zaawansowania FL. Wytyczne amerykańskie (SITC 2020) wymieniają skojarzenie R-LEN jako opcję leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym o małej masie guza.

Europejskie wytyczne ESMO zaznaczają, że lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem można rozważyć u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym z krótkimi remisjami po zastosowaniu chemioterapii.

Natomiast w wytycznych brytyjskich skojarzenie lenalidomid ± rytuksymab wymieniane jest jako opcja terapii eksperymentalnej. Ponadto w wytycznych NCCN 1.2023 oraz PTOK 2020 zaznaczono, że postępowanie w chłoniaku grudkowym stopnia 3a powinno być dobierane indywidualnie, gdyż nie ma jednolitej strategii terapeutycznej u chorych z tym podtypem FL.

Wśród innych preferowanych opcji leczenia 1. linii chłoniaka grudkowego wskazuje się schematy: bendamustyna + rytuksymab lub obinituzumab, schemat CHOP + rytuksymab lub obintuzumab, schemat CVP + rytuksymab lub obintuzumab (NCCN 1.2023, ESMO 2020, PTOK 2020).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Rekomendacje polskie	
PTOK 2020	<p>Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej – Chłoniak grudkowy</p> <p>Leczenie pierwszej linii</p> <p>Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego. Dotychczas nie wykazano, że podział G3 na podtypy 3A i 3B ma znaczenie kliniczne. Pacjenci z FL G3 (G3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL. Nie ma natomiast jednolitej strategii terapeutycznej u chorych z podtypem G3A, gdyż część badaczy rekomenduje leczenie jak w przypadku FL, a inni jak w DLBCL. Należy jednak podkreślić, że pacjent, u którego w badaniu histopatologicznym w nacieku FL, niezależnie od jego stopnia histopatologicznego, obecny jest naciek DLBCL, powinien być leczony jak chory na DLBCL. Podtyp G3 i wysokie ryzyko według FLIPI przy rozpoznaniu mogą być czynnikami ryzyka histologicznej transformacji do DLBCL.</p> <p><u>Postać ograniczona chłoniaka grudkowego</u></p> <p>U 15–30% chorych na FL w stopniu G1–G2 występuje ograniczone stadium chłoniaka, tj. I–II według klasyfikacji z Lugano. U chorych tych należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że pacjenci ci nie mają klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku ograniczonego FL — w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych — istnieje szansa na całkowite wyleczenie. Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, w tym ESMO (European Society for Medical Oncology) i NCCN (National Comprehensive Cancer Network), jest radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (ISRT, involved-site radiotherapy) w dawce 24–30 Gy.(...)</p> <p><u>Postać zaawansowana chłoniaka grudkowego</u></p> <p>Chorzy na FL (G1–G2) w zaawansowanym stadium choroby, tj. III lub IV według klasyfikacji z Lugano, powinni być leczeni wtedy, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii. U chorych bez objawów i z małą masą guza, którzy nie spełniają kryteriów GELF lub BNL, rekomenduje się stosowanie strategii obserwacji bez leczenia, a u 10–20% pacjentów odnotowuje się nawet samoistne regresje FL. (...)</p> <p>U chorych z zaawansowaną postacią FL i ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia rekomenduje się immunochemioterapię opartą na rytuksymabie (R) bądź obintuzumabie (O) w połączeniu z bendamustyną, CHOP lub CVP, a więc schematy R-B, R-CHOP lub R-CVP albo O-B, O-CHOP lub O-CVP. Wymienione wyżej schematy immunochemioterapii mają równorzędną, pierwszą kategorię rekomendacji według NCCN, z istotną uwagą, że w przypadku wyboru leczenia z bendamustyną konieczne jest włączenie profilaktyki przeciw zakażeniom <i>Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP)</i> oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV, <i>Varicella zoster virus</i>). (...)</p> <p>W leczeniu indukującym u chorych na FL jest również możliwość podania terapii bez użycia klasycznych leków cytostatycznych, tj. schematu opartego na rytuksymabie i lenalidomidzie. (...) Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że schemat R LEN w pierwszej linii leczenia chorych na FL stanowi wartościową opcję terapeutyczną.</p> <p><u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
Rekomendacje zagraniczne	
NCCN 1.2023 (USA)	<p>Chłoniaki B-komórkowe – Wersja 1.2023</p> <p>Pacjenci z FL stopnia 3 (3B) powinni być leczeni jak chorzy na DLBCL. Postępowanie w FL stopnia 3a powinno być indywidualizowane.</p> <p>Sugerowane schematy terapii w I. linii leczenia chłoniaka grudkowego w stopniu 1-2</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy preferowane (kolejność alfabetyczna); <ul style="list-style-type: none"> ○ bendamustyna + rytuksymab lub obinituzumab ○ CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + rytuksymab lub obintuzumab ○ CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + rytuksymab lub obintuzumab ○ lenalidomid + rytuksymab • pozostałe rekomendowane schematy

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> o lenalidomid + obintuzumab (kategoria 2B) o rytuksymab (375 mg/m² tydzień przez 4 dawki) <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus w oparciu o dowody niższego poziomu</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w terapii chłoniaka grudekowego (ang. follicular lymphomas, FLs) The European Hematology Association European Society for Medical Oncology</p> <p><u>Pacjenci z chłoniakiem grudekowym w stadiach I-II – rekomendowane terapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (RT) (ISRT, 24-30 Gy) (II, B) • radioterapia skojarzona z rytuksymabem (III, B) • w niektórych przypadkach można rozważyć monoterapię rytuksymabem (IV, B) <p>U pacjentów z FLs z dużym obciążeniem chorobą stopnia I-II, niekorzystnym rokowaniem lub w przypadku, gdy radioterapia nie jest możliwa należy zastosować leczenie zalecane w zaawansowanych stadiach (IV, B).</p> <p><u>Pacjenci z chłoniakiem grudekowym w stadiach III-IV – rekomendowane terapie:</u></p> <p>U większości pacjentów z chorobą w III i IV stopniu zaawansowania nie ma ustalonych opcji terapeutycznych. Ponieważ naturalny przebieg choroby charakteryzuje się samoistną regresją w 10-20% przypadków i znacznie różni się w zależności od pacjenta, terapię należy rozpocząć dopiero po wystąpieniu objawów, w tym objawów B (niewyjaśniona gorączka >38 C, nocne poty lub utrata >10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy), upośledzenia krwiotwórczego, guzowatości, ucisku ważnych narządów, wodobrzusza, wysięku opłucnowego lub szybkiej progresji chłoniaka [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • w bezobjawowych zaawansowanych przypadkach standardowym podejściem jest „watch-and-wait” (I, A) • leczenie należy rozpocząć wyłącznie w przypadku wystąpienia objawów w tym objawów B, upośledzenia układu krwiotwórczego, guza masowego, ucisku ważnych narządów, wodobrzusza, wysięku opłucnowego lub szybkiej progresji chłoniaka [I, A]. <p>Schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub bendamustyna w skojarzeniu z obintuzumabem lub rytuksymabem (I, B) • monoterapia przeciwciałami (rytuksymab, radioimmunoterapia) lub chlorambucyl + rytuksymab – w przypadku, gdy konwencjonalna ChT jest przeciwwskazana (III, C) • radioimmunoterapia po ChT (II, B) • lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem można rozważyć u pacjentów z nawrotowym FL z krótkimi remisjami po ChT (II, B) • radioimmunoterapię można rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami współistniejącymi (IV, B) <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p>III – Dowody oparte na wynikach prospektywnych badań kohortowych;</p> <p>IV – Dowody oparte na wynikach retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>V – Dowody oparte na badaniach bez grup kontrolnych, opisach przypadków klinicznych, opinii ekspertów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</p> <p>B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty etc.), rekomendacja opcjonalna.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>
<p>SITC 2020 (USA)</p>	<p>Wytyczne Towarzystwa Immunoterapii Raka (SITC) dotyczące praktyki klinicznej dotyczące immunoterapii w leczeniu chłoniaka</p> <p>Chłoniak grudekowy</p> <p>Nie osiągnięto konsensusu co do preferowanego leczenia pacjentów z FL o małej masie guza (jeżeli leczenie jest wskazane). Opcje leczenia obejmują monoterapię rytuksymabem, lenalidomid + rytuksymab lub chemoimmunoterapię (np. R-CHOP lub R-B).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>U pacjentów z FL o dużej masie guza leczenie pierwszego rzutu powinno obejmować odpowiedni schemat chemioimmunoterapii (np. R-CHOP lub R-B).</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</u> Wytyczne SITC dotyczące immunoterapii nowotworów zawierają zalecenia oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie w panelu ekspertów. Konsensus zdefiniowano jako $\geq 75\%$ zgodność wśród członków panelu ekspertów.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>
<p>BSH 2020 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne BSH dotyczące diagnostyki i leczenia chłoniaka grudkowego</p> <p>Pacjenci nowozdiagnozowani, bezobjawowi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • radioterapia (RT) (ISRT, 24-30 Gy) • u osób z bezobjawowym, zaawansowanym FL należy rozważyć samą obserwację (brak terapii). Można również rozważyć indukcyjną monoterapię rytuksymabem. <p>Pacjenci nowozdiagnozowani, objawowi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym • rytuksymab lub obinutuzumab + chemioterapia <p>W większości przypadków transformacja histologiczna u pacjentów z FL prowadzi do chłoniaka, który jest klinicznie, histologicznie i molekularnie nie do odróżnienia od DLBCL, dlatego pacjentów należy leczyć zgodnie z zaleceniami dotyczącymi DLBCL.</p> <p>Terapia eksperymentalna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory szlaku 3-kinazy fosfatydyloinozytolu • lenalidomid \pm rytuksymab • rytuksymab <p><u>Siła zaleceń i jakość dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>

Skróty: BSH – British Society for Haematology, CHOP – schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, ChT – chemioterapia, CVP – schemat: cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), ESMO – European Society for Medical Oncology, FL – chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma), GELF – Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires, ISRT – radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (ang. involved-site radiotherapy), NCCN – National Comprehensive Cancer Network, R-B – schemat: rytuksymab, bendamustyna, R-CHOP – schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, R-CVP – schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, R LEN – schemat rytuksymab, lenalidomid, O-CVP – schemat: obinutuzumab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

6.1.2. Chłoniak strefy brzeżnej

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków strefy brzeżnej (ang. *marginal zone lymphoma, MZL*).

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *marginal zone lymphoma guidelines*.

Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 5 wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do leczenia pacjentów z różnymi typami chłoniaków strefy brzeżnej: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN 1.2023), European Society for Medical Oncology z 2020 r. (ESMO 2020), Society for Immunotherapy of Cancer z 2020 r. (SITC 2020) oraz wytyczne British Society for Haematology z 2018 r. (BSH 2018).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają schemat lenalidomid + rytuksymab jako jedną z możliwych terapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka strefy brzeżnej u dorosłych chorych.

W polskich wytycznych PTOK 2020, podobnie jak w wytycznych ESMO 2020, rozróżniono trzy podtypy chłoniaków strefy brzeżnej: śledzionowy (SMZL), węzłowy (NMZL) oraz pozawęzłowy (EMZL). Schemat lenalidomidu z rytuksymabem zalecany jest w leczeniu węzłowego oraz pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej, natomiast w śledzionowym MZL brak jest odniesienia do tej terapii. Wg wytycznych PTOK 2020 leczenie chłoniaka NMZL jest analogiczne do leczenia chłoniaków grudkowych (FL), a pozostałe zalecane opcje terapeutyczne to: immunochemioterapia (obinutuzumab \pm bendamustyna, rytuksymab + bendamustyna), rytuksymab w monoterapii, idelalisib (w przypadku oporności na rytuksymab) lub w ramach trzeciej lub dalszych linii – copanlisib lub duvelisib.

Wytyczne NCCN 1.2023 jako preferowane terapie w drugiej linii leczenia MZL oprócz skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem wymieniają również: schematy bendamustyny z rytuksymabem lub obinutuzumabem (jedynie w przypadku braku wcześniejszego leczenia bendamustyną) oraz inhibitory BTK (akalabrutynib lub zanubrutynib). Jako rekomendowane w drugiej kolejności wymieniane są: ibrutynib, rytuksymab w monoterapii, lenalidomid z obinutuzumabem oraz w przypadku osób starszych lub niepełnosprawnych – skojarzenie rytuksymabu z chlorambucylem lub cyklofosfamidem. W trzeciej lub dalszych liniach zalecany jest copanlisib lub terapia CAR-T (akcykabtagen cyloleucel).

Pozostałe odnalezione wytyczne zalecają głównie wyżej wymienione opcje terapeutyczne. Wytyczne BSH 2018 oraz ESMO 2020 dodatkowo wskazują, aby u wszystkich pacjentów z MZL żołądka niezależnie od stopnia zaawansowania, zastosować terapię eradykacyjną *Helicobacter pylori* (inhibitory pompy protonowej).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Rekomendacje polskie	
<p>PTOK 2020 (Polska) <i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków strefy brzeżnej (MZL).</u> <u>Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL):</u> Immunochemioterapia (R-CHOP, R-COP, R-F, R-FC, R-B) jest opcją w przypadku chorych z objawowym nawrotem choroby po leczeniu anty-HCV, splenektomii i monoterapii rytuksymabem. Dodatkowo „w leczeniu SMZL nie stosuje się wysokodawkowanego leczenia wspomaganego przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).” <u>Wezłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL):</u> Leczenie (pierwszego lub kolejnych nawrotów) jest analogiczne jak u chorych na chłoniaka grudkowego o podobnym zaawansowaniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem; • Bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem; • Bendamustyna + rytuksymab; • Lenalidomid ± rytuksymab; • Rytuksymab; • Idelalisib, (oporność na rytuksymab i leki alkilujące); • Copanlisib, duvelisib (nawrót/ oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia). <p>Leczenie konsolidujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • auto-HSCT; • allo-HSCT (wybrani chorzy). <p><i>Wybór rodzaju terapii zależy od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii i czasu jej trwania, wieku chorego, jego stanu ogólnego i chorób towarzyszących. Jeśli odpowiedź na leczenie pierwszej linii utrzymywała się dłużej niż 24 miesiące, to można powtórzyć ten sam schemat immunochemioterapii oraz zastosować leczenie podtrzymujące rytuksymabem.</i></p> <p><u>Pozawezłowy chłoniak strefy brzeżnej typu MALT:</u> <i>W przypadku transformacji do chłoniaka z dużych komórek, należy postępować jak w pierwotnym DLBCL wysokiego ryzyka. Dotychczas nie wykazano przewagi któregośkolwiek rodzaju terapii w leczeniu nawrotów chłoniaków MALT. Przyjmuje się jednak, że wystąpienie nawrotu/progresji przed upływem roku od zakończenia leczenia pierwszej linii wymaga zastosowania leczenia alternatywnego, podczas gdy późniejszy nawrót lub progresja choroby dopuszczają możliwość ponownego zastosowania leczenia pierwszego rzutu. U chorych w młodszym wieku można rozważyć wysokodawkowane leczenie wspomaganie auto-HSCT.</i></p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano</i></p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>NCCN 1.2023 (USA) <i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</i></p>	<p><u>Wytyczne dotyczą leczenia chłoniaków</u> (o ile nie wskazano inaczej wszystkie rekomendacje są poziomu 2A). <u>Preferowane leczenie drugiej oraz dalszych linii w przypadku chłoniaka strefy brzeżnej (MZL):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + obinutuzumab (niezalecane w przypadku wcześniejszego leczenia bendamustyną); • Bendamustyna + rytuksymab (niezalecane w przypadku wcześniejszego leczenia bendamustyną); • Inhibitory BTK: akalabrutynib, zanubrutynib (nawrót/oporność po co najmniej jednym wcześniejszym schemacie opartym na przeciwciałach monoklonalnych antyCD20); • Schematy chemioterapii: R-CHOP, R-CVP; • Lenalidomid + rytuksymab; <p><u>Pozostałe rekomendowane leki drugiej oraz dalszych linii w przypadku MZL:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • Ibrutinib; • Rytuksymab (przy dłuższym okresie remisji); • Lenalidomid + obinutuzumab; • w przypadku osób starszych lub niepełnosprawnych: skojarzenie rytuksymabu z chlorambucylem lub cyklofosfamidem. <p><u>Leczenie konsolidujące drugiej linii lub rozszerzone dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nawrotu choroby leczonej bendamustyną + obinutuzumabem, leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (w przypadku choroby opornej na rytuksymab); • Jako pozostałe opcje – terapia wysokodawkowa z ratowaniem autologicznych komórek macierzystych (HDT/ASCR) i w wysoce wyselekcjonowanych przypadkach allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. <p><u>Leczenie trzeciej i dalszych linii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Copanlisib¹²; • Terapia CAR-T akcykaptagen cykloleucel (o ile nie była stosowana wcześniej). <p><i>Kategoria dowodów: 2A – bazując na dowodach niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</i></p>
<p>ESMO 2020 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki, leczenia i obserwacji chłoniaków strefy brzeżnej¹³</u></p> <p>EMZL – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. extranodal marginal zone lymphoma):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich pacjentów z MZL żołądka nie zależnie od stopnia zaawansowania, należy zastosować terapię eradykacyjną <i>Helicobacter pylori</i> (zwykle schematy potrójne: IPP + klarytromycyna z amoksycyliną lub metronidazolem) [II, A] • preferowaną opcją leczenia zlokalizowanego EMZL jest ISRT (umiarkowana dawka, która może się różnić w zależności lokalizacji chłoniaka) [II-IV, A-B] • u chorych na chłoniaka HCV-zależnego zalecana jest terapia anti-HCV [IV, B] • inne metody leczenia, w tym chemioterapia, immunoterapia lub skojarzona chemoimmunoterapia są wskazane u pacjentów z objawową chorobą rozsianą, przeciwwskazaniami do RT, niepowodzeniem po antybiotykoterapii lub terapii miejscowej lub klinicznym podejrzeniem transformacji histologicznej: <ul style="list-style-type: none"> ○ rytuksymab [III, B] ○ rytuksymab + chlorambucyl [I, A] ○ rytuksymab + bendamustyna [III, A] ○ rytuksymab z lenalidomid [III, C] ○ R-CHOP w przypadku transformacji histologicznej (klinicznie podejrzewanej lub potwierdzonej biopsją) <p>SMZL – śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. splenic marginal zone lymphoma):</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemoimmunoterapia jest wskazana, gdy rytuksymab (I linia leczenia) jest nieskuteczny lub w obecności rozsianej choroby objawowej i (lub) oznak wysokiego stopnia transformacji [III, B] • u chorych na chłoniaka związanego z zakażeniem HCV, należy rozważyć terapię anti-HCV [IV, B] • w wybranych przypadkach, gdy rytuksymab jest nie wskazany lub jest nieskuteczny można rozważyć splenektomię [IV, B] <p>NMZL – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. nodal marginal zone lymphoma):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie powinno być zgodne z zasadami terapii chłoniaka grudkowego [IV, B] • u chorych na chłoniaka związanego z zakażeniem HCV, należy rozważyć terapię anti-HCV [IV, B] • u chorych na NMZL jest zalecana chemoimmunoterapia (np. R-bendamustyna, R-CHOP, R-CVP) [IV, B] <p>Pacjenci z rozsianym MZL przebiegającym bezobjawowo (SMZL i NMZL) powinni być leczeni przez obserwację i monitorowani za pomocą badania przedmiotowego, morfologii krwi i biochemii (kontrola co 6 miesięcy).</p> <p>Pacjentów z EMZL w miejscach innych niż żołądek, jeśli jest to wskazane, można ponownie ocenić za pomocą badania klinicznego, badań laboratoryjnych i obrazowania/biopsji resztkowych zmian, co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, a następnie co 6 miesięcy.</p>

¹² Copanlisib nie jest zarejestrowany przez EMA (firma zaniechała rejestracji), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aligopa>. Jest za to zarejestrowany przez FDA (w USA) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=209936>.

¹³ Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO 2020) zostały zaakceptowane również przez European Hematology Association (EHA), <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/marginal-zone-lymphoma>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p> <p>III Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u></p> <p>A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</p> <p>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym klinicznym skutkiem korzyści, ogólnie zalecane</p> <p>C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</p>
<p>SITC 2020 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Wytyczne Towarzystwa Immunoterapii Raka (SITC) dotyczące praktyki klinicznej dotyczące immunoterapii w leczeniu chłoniaka</p> <p>Pierwsza linia leczenia zaawansowanego stadium, MZL o niskiej masie guza opiera się na monoterapii rytuksymabem natomiast przy dużym obciążeniu nowotworem stosuje się odpowiednią chemioimmunoterapię.</p> <p>Autorzy wytycznych w oparciu o dane z badań MAGNIFY oraz AUGMENT wymieniają zastosowanie u pacjentów z nawracającym i/lub opornymi na leczenie MZL lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (zatwierdzone przez FDA w maju 2019 r.)</p> <p>Druga linia leczenia lub kolejne linie leczenia u pacjentów z MZL różnią się i powinny być dostosowywane do indywidualnych potrzeb pacjentów, wcześniejszych terapii, czasu do nawrotu choroby, masy nowotworu, wieku i chorób współistniejących.</p> <p><i>Brak informacji na temat poziomu dowodów i stopnia rekomendacji</i></p>
<p>BSH 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne BHS dotyczące leczenia chłoniaków strefy brzeżnej: aktualizacja z 2018 r</p> <p>Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL) (poziom dowodów: III, zalecenie B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie jest analogiczne jak u chorych na chłoniaka grudkowego. • Rytuksymab (w monoterapii lub terapii skojarzonej) – pacjenci objawowi lub z postępującą chorobą • analogi puryn – zwiększone ryzyko wtórnej mielodysplazji • antracykliny – ty ko dla pacjentów z dużą masą guza lub zmienioną histologią, w przypadku małej masy guza przyjmują się strategię wyczekiwania • Chlorambucyl lub cyklofosfamid zapewniają wysoki wskaźnik kontroli choroby • Immunoterapia • Rytuksymab + chlorambucyl – przewaga w zakresie PFS w porównaniu do monoterapii • R-CVP (cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon) lub rytuksymab + bendamustyna – w przypadku dużej masy guza • Rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem • Inhibitory kinazy PI3 (idelalazyb i copanlisib) oraz inhibitor mTOR, ewerolimus – wysoka odpowiedź przy wysokim poziomie toksyczności • Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona – ibrutinib • Chłoniaka z rozlanym naciekiem z dużych komórek, należy leczyć zgodnie z zaleceniami dla chłoniaków rozlanych z dużych komórek. <p>Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z zakażeniem HCV zaleca się nowoczesną terapię przeciwwirusową (rytuksymab nie jest zalecany). • Kontrolę choroby można uzyskać przez splenektomię lub immunoterapię (rytuksymab). Splenektomia zwykle koryguje pancytopenię i może prowadzić do zmniejszenia liczby krążących limfocytów. • Leczenie rytuksymabem w monoterapii może skutkować zmniejszeniem splenomegalii i normalizacją bezwzględnej liczby limfocytów u >90% pacjentów. • rytuksymab + bendamustyna – trwałe odpowiedzi przy akceptowalnej toksyczności. <p>Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej żołądka (GMZL)</p> <p>Miejscowy HP-dodatni chłoniak MALT żołądka (stadium IE-IIe) (poziom wiarygodności danych: II zalecenie A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiada na eradykację zakażenia HP za pomocą antybiotyków + IPP (leczenie początkowe), • Leczenie II rzutu alternatywnymi metodami potrójnej lub poczwórej terapii IPP z antybiotykoterapią • Leczenie precynowotworowe powinno być zarezerwowane dla choroby z utrzymującymi się objawami lub chorobą postępującą

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p>Miejscowe HP- ujemne chłoniaki MALT żołądka lub pacjenci, u których nie powiodła się terapia eradykacyjna HP (stadium IE-IIIE) (poziom wiarygodności I, zalecenia A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami anty – HP • Duża skuteczność radioterapii z uwagi na ograniczenie miejscowe guza • Nie wykazano aby leczenie chirurgiczne dawało lepsze wyniki w porównaniu z bardziej konserwatywnymi metodami • W źródłach nie ma jednoznacznych dowodów na zalecenie konkretnego leku lub schematu leczenia, chorzy powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami w zaawansowanym guzkowym MZL • Nie uzyskuje się odpowiedzi na antybiotyki anty-HP w pozażołądkowym chłoniaku MALT u pacjentów HP+ • Chłoniak z rozlanych naciekiem z dużych komórek powinien być leczony zgodnie z zaleceniami dla chłoniaków rozlanych z dużych komórek <p>NON-GASTRIC MZL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W chorobach nawracających lub zaawansowanych w leczeniu paliatywnym skuteczna może być mniejsza dawka RT w dwóch frakcjach. Chemioterapia adjuwantowa, stosowana po radioterapii i/lub zabiegu chirurgicznym, gdy zmiany nie są całkowicie usunięte lub nie ma marginesów negatywny. • W skórny MZL nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia ze względu na brak prospektywnych danych. Zlokalizowany guzek należy leczyć RT. W przypadku rozległej choroby wymagana jest chemioterapia. Bezobjawową chorobę wielogniskową można obserwować pod ścisłą obserwacją. W chorobie objawowej przydatna może być RT miejsc objawowych. • Poszerzona pozawęzłowa postać MALT (stadium III-IV) powinna być leczona zgodnie z zaleceniami badania International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG): rytuksymab + chlorambucyl <p><i>Poziom dowodów:</i> <i>II Małe próby z randomizacją lub duże próby z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa metodologiczna jakość) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazana heterogeniczność</i> <i>III Prospektywne badania kohortowe</i> <i>Poziom rekomendacji</i> <i>A Silne dowody na skuteczność z istotnym korzyści kliniczne, zdecydowanie zalecane.</i> <i>B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczona korzyść kliniczna, ogólnie zalecana.</i></p>

Skróty: CAR-T limfocyty T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (ang. chimeric antigen receptor T-cells), CVP – schemat cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, EMZL pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. extranodal marginal zone lymphoma), GMZL – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej żołądka, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (WZW C) (ang. Hepatitis C virus), HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, IPP – inh bitory pompy protonowej, ISRT – radioterapia okolic pierwotnie zajętych (ang. involved site radiation therapy), MALT – tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (ang. mucosa associated lymphoid tissue), MZL – chłoniaki strefy brzeżnej (ang. marginal zone lymphoma), NMZL – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej, PI3Ki – Inh bitory kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, R-B – rytuksymab, bendamustyna, R-CHOP – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, R-COP – schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, R-CVP – cyklofosfamid + winkrystynę + prednizon, R-F – schemat rytuksymab, fludarabina, R-FC – schemat rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, SMZL – śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. splenic marginal zone lymphoma)

6.1.3. Chłoniak z komórek płaszczca

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia chłoniaków z komórek płaszczca (ang. mantle cell lymphoma, MCL). W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *mantle cell lymphoma, MCL*.

Na przeszukiwanych stronach odnaleziono trzy publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci chłoniaków z komórek płaszczca: NCCN 1.2023, BSH 2018, ESMO 2017.

We wszystkich wytycznych wskazuje się konieczność indywidualnego doboru terapii, ze względu na konieczność dopasowania leczenia do wcześniej stosowanych terapii, stanu pacjenta, chorób współistniejących oraz w zależności od odpowiedzi i toksyczności wcześniej stosowanych terapii. W przypadku nawrotów zaleca się stosowanie m.in. inhibitorów BTK, lenalidomidu w skojarzeniu rytuksymabem (jeśli nie można zastosować inhibitorów BTK) lub terapii systemowych, które nie były stosowane wcześniej. W wytycznych ESMO 2017 wskazano, że można powtórzyć stosowaną wcześniej terapię, na którą uzyskano zadowalającą odpowiedź, jeśli czas remisji był długi (>24 miesięcy).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NCCN 1.2023 (USA)	<p>W przypadku choroby nawracającej lub opornej na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory BTK (akalabrutynib, ibrutynib±rytuksymab, zanubrutynib; do momentu progresji); • lenalidomid + rytuksymab (jeśli są przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów BTK); • alternatywne terapie systemowe; • ISRT. <p>W przypadku braku odpowiedzi lub progresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anty-CD19 CAR-T (Brexucabtagene autoleucl; preferowana); • badanie kliniczne; • AHCT±ISRT; • inhibitory BTK (jeśli nie stosowano wcześniej); • lenalidomid + rytuksymab (jeśli są przeciwwskazania do zastosowania inhibitorów BTK). <p>W przypadku kolejnego nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anty-CD19 CAR-T (Brexucabtagene autoleucl; wyłącznie po chemioimmunoterapii oraz inhibitorach BTK; jeśli nie stosowano wcześniej); • alternatywne terapie systemowe (których nie stosowano wcześniej) <ul style="list-style-type: none"> ○ Preferowane (inhibitory BTK, lenalidomid + rytuksymab); ○ Przydatne w określonych przypadkach (bendamustyna + rytuksymab (jeśli nie stosowano wcześniej); bendamustyna + rytuksymab + cytarabina (RBAC500) (jeśli nie stosowano wcześniej); bortezomib ± rytuksymab; RDHA (rytuksymab, deksametazon, cytarabina) + platyna (carboplatyna, cisplatyna, oksaliplatyna) (jeśli nie stosowano wcześniej); GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) + rytuksymab; Ibrutin b + venetoclax; Venetoclax ± rytuksymab; • badanie kliniczne; • paliatywna ISRT; • BSC. <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i> <i>Sila zaleceń:</i> <i>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</i> <i>Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
SITC 2020 (USA)	<p>Panel nie osiągnął konsensusu co do drugiej lub późniejszej linii leczenia pacjentów z MCL. Opcje leczenia obejmują autoleucl brexucabtagene, inhibitory proteasomu, inhibitory BTK, inhibitory BTK + rytuksymab lub lenalidomid + rytuksymab.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> <i>Wytyczne SITC dotyczące immunoterapii nowotworów zawierają zalecenia oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie w panelu ekspertów. Konsensus zdefiniowano jako ≥75% zgodność wśród członków panelu ekspertów.</i> <i>Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i> <i>Źródło finansowania: brak</i></p>
BSH 2018 (Wielka Brytania)	<p>Nie ma ustalonego standardowego postępowania w przypadku nawrotu. Wybór leczenia zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia. Leczenie powinno być dobierane indywidualnie, w zależności od wieku, chorób współistniejących, stanu pacjenta, odpowiedzi i toksyczności poprzednich terapii (GRADE 1B).</p> <p>Pierwszy nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChT powinna być podawana z rytuksymabem (GRADE 1A) • inhibitory BTK; • rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC); • bendamustyna ± rytuksymab (R-B); • rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednisolon (R-CHOP); • allo-HSCT (GRADE 1B). <p>Kolejne nawroty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alternatywne schematy immunochemioterapii (inne niż w pierwszej linii leczenia) (GRADE 1A); • inhibitory BTK lub inne terapie celowane (w badaniach: ibrutynib (GRADE 1A), lenalidomid, temsyrolimus, bortezomib +rytuksymab (GRADE 1B)). <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: zgodnie z nomenklaturą GRADE</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
ESMO 2017 (Europa)	<p>W przypadku choroby nawracającej: Wybór leczenia zależy od wcześniej stosowanych schematów leczenia</p> <p>Pierwszy nawrót:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab, bendamustyna i cytarabina (R-BAC); • bendamustyna ± rytuksymab (R-B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<ul style="list-style-type: none"> • terapie celowane (w badaniach: brutynib, lenalidomid±rytuksymab, temsyrolimus±ChT, bortezom b±ChT); • allo-HSCT; • leczenie podtrzymujące rytuksymabem; • radioimmunoterapia. <p>Kolejne nawroty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie celowane (w badaniach: brutynib, lenalidomid±rytuksymab, temsyrolimus±ChT, bortezom b±ChT); • powtórzenie stosowanej wcześniej terapii (w przypadku długich remisji). <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: zaadaptowany system klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych</i></p> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>

Skróty: AHCT/allo-HSCT – allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic cell transplant); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care); ChT – chemioterapia; ISRT – napromienianie pierwotnie zajętych miejsc (ang. Involved-Site Radiation Therapy)

6.1.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Poszukiwano zaleceń dotyczących leczenia chłoniaków rozlanych z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe: *diffuse large B-cell lymphoma*, *DLBCL*. Wyszukiwanie wytycznych ograniczono czasowo, do dokumentów opublikowanych najpóźniej w 2019 r., ze względu na fakt, iż produkt Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu uzyskał 26 sierpnia 2021 r.

Odnaleziono 3 publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu: NCCN 1.2023, SITC 2020 oraz PTOK 2020.

W najnowszych wytycznych NCCN 1.2023 wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wskazano polatuzumab wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna lub tafasytamab + lenalidomid. Jako alternatywę do preferowanych schematów rekomendowane są: terapia CAR-T; CEOP ± rytuksymab; DA-EPOCH ± rytuksymab; GDP ± rytuksymab; gemcytabina, oksaliplatyna ± rytuksymab lub rytuksymab w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wedotyny, ibrutynib i lenalidomid ± rytuksymab.

W polskich wytycznych PTOK 2020 nie przedstawiono rekomendowanych schematów chemioterapii możliwych do zastosowania w leczeniu pacjentów z nawrotowym/opornym (R/R) DLBCL. Przedstawiono natomiast informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także piksantronem.

W amerykańskich wytycznych SITC 2020 wskazano, że nie osiągnięto konsensusu w zakresie schematu chemio- i immunoterapii, a jako możliwe do zastosowania opcje obok technologii wnioskowanej wskazano polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, lenalidomid w monoterapii lub odpowiedni schemat chemioimmunoterapii ratunkowej (w tym R-GemOx lub R-GDP).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianych substancji czynnych

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NCCN 1.2023 (USA)	<p>Zalecenia terapeutyczne dla nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u pacjentów, którzy nie są kandydatami do przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie kliniczne nowych leków; • terapię drugiej linii: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferowane schematy (kolejność alfabetyczna) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab, ▪ Tafasytamab + lenalidomid, ○ inne zalecane terapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia anty-CD19 komórkami CAR-T (Lisocabtagene maraleucel) ▪ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab, ▪ DA-EPOCH ± rytuksymab, ▪ GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab, ▪ Gemcytabina, oksaliplatyna ± rytuksymab, ▪ Rytuksymab, ○ Przydatne w określonych okolicznościach <ul style="list-style-type: none"> ▪ Brentuksymab wedotyny w chorobie CD30+, ▪ Ibrutyrib (nie-GCB DLBCL), ▪ Lenalidomid ± rytuksymab (nie-GCB DLBCL). • paliatywna ISRT; • najlepsze leczenie wspomagające. <p><i>Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</i></p> <p>Siła zaleceń</p> <p>1 – wysokiej jakości dowody, jednogłośny konsensus zalecający interwencję</p> <p>2A – jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>2B – konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa w oparciu o dowody niższej jakości</p> <p>3 – niskiej jakości dowody, silny spór NCCN co do skuteczności interwencji</p> <p>Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>
SITC 2020 (USA)	<p>W przypadku terapii drugiego rzutu DLBCL u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu, panel nie osiągnął konsensusu co do schematu chemioterapii ratunkowej lub immunoterapii. Możliwości leczenia obejmują lenalidomid, lenalidomid+tafasytamab, polatuzumab wedotyny +RB lub odpowiedni schemat chemioimmunoterapii ratunkowej (w tym R-GemOx lub R-GDP).</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</p> <p>Wytyczne SITC dotyczące immunoterapii nowotworów zawierają zalecenia oparte na recenzowanej literaturze i konsensusie w panelu ekspertów. Konsensus zdefiniowano jako ≥75% zgodność wśród członków panelu ekspertów.</p> <p>Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>
PTOK 2020 (Polska)	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B</p> <p>Zalecenia dotyczące opornej lub nawrotowej choroby:</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu vedotin (...) zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych CR u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być pksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami.</p> <p>U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą 12 miesięcy.</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Poziomy jakości dowodów naukowych:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>

Skróty: CEOP – cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon, DA-EPOCH – dawka dostosowana – etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna (ang. dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin); GCB – centrum rozmnażania komórek B (ang. germinal center B-cell); GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; GemOx – gemcytabina + oksaliplatyna; ISRT – napromienianie pierwotnie zajętych miejsc (ang. Involved-Site Radiation Therapy), R-B – bendamustyna+rytuksymab, SITC – Society for Immunotherapy of Cancer

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych lenalidomidu:

- 1) w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a;
- 2) w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej;
- 3) w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą;
- 4) w skojarzeniu z tafasytamabem w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, http://www.pcodr.ca, <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 17-18.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *lenalidomide*, *lenalidomidum*, *diffuse large B-cell lymphoma*, *mantle cell lymphoma*, *follicular lymphoma*, *marginal zone lymphoma*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące rekomendacje dla substancji czynnej lenalidomid:

- 1) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a

Odnaleziono 1 dokument NICE 2018, w którym wskazano, iż postępowanie w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla substancji czynnej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem zostało zawieszono (w świetle informacji przekazanych przez firmę).

- 2) w populacji dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem.

Odnaleziono 1 dokument NICE 2020¹⁴ dotyczący oceny skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w populacji chorych na chłoniaki grudkowe (FL) oraz chłoniaki strefy brzeżnej (MZL). W trakcie procesu oceny NICE zgłosił do wnioskodawcy wątpliwości dotyczące połączenia obu populacji (FL+MZL) w jednym modelu ze względu na różnice w zgromadzonych dowodach skuteczności. Wg NICE w badaniu AUGMENT korzyści płynące ze stosowania lenalidomidu i rytuksymabu nie były wystarczająco przekonujące u pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej. W trakcie procesu oceny wnioskodawca przedstawił aneks zawierający dowody dotyczące wyłącznie populacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym, nieobejmujące pacjentów z MZL. Ostateczna pozytywna rekomendacja dotyczyła stosowania skojarzenia R-LEN jedynie wśród pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL)¹⁵.

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/evidence/committee-papers-pdf-8708812813>

¹⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/resources/lenalidomide-with-rituximab-for-previously-treated-follicular-lymphoma-pdf-82609022295493>

Dodatkowo na stronie kanadyjskiej Agencji CADTH odnaleziono przegląd dowodów naukowych (Health Technology Review) z 2021 roku¹⁶ dotyczący stosowania skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w populacji szerszej niż oceniana w niniejszym raporcie, tj. dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakami nieziarniczymi z limfocytów B dowolnego stopnia (m. in. z chłoniakami strefy brzeżnej). Odnaleziono w ramach tego przeglądu publikacje (rekomendacja NICE 2019, badanie AUGMENT oraz analiza ekonomiczna Liberati 2009) wskazują na dodatkową korzyść kliniczną skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w porównaniu do komparatorów (rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią) w leczeniu nawrotowych lub opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych.

3) w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem.

4) w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Odnaleziono 4 dokumenty rekomendacji refundacyjnych: pozytywną – Zorginstituut Nederland 2023, pozytywną warunkowo – HAS 2022, negatywną – CADTH 2022 oraz rekomendację G-BA 2022, w której wskazano, iż dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową dodatkowej korzyści.

W pozytywnej rekomendacji Zorginstituut Nederland 2023 podkreślono, iż stosowanie skojarzenia tafasytamabu z lenalidomidem wiąże się z wysokimi kosztami. W pozytywnej warunkowej decyzji HAS 2022 zarekomendowano refundację analizowanego skojarzenia w II linii leczenia, a w przypadku III i IV linii możliwość zastosowania uwarunkowano brakiem kwalifikacji pacjentów do terapii Kymriah i Yescarta. Wskazano na brak klinicznej wartości dodanej i zaznaczono konieczność przeprowadzenia ponownej oceny. W negatywnej rekomendacji CADTH 2022 wskazano na niewystarczające dowody odnoszące się do skuteczności analizowanego skojarzenia oraz niepewność w zakresie uzyskania lepszych wyników u pacjentów w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia.

Ponadto na stronie NCPE odnaleziono dokument z 2022 r., w którym wskazano, iż tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem w porównaniu do standardowej terapii powinien być przedmiotem pełnej oceny HTA. Na stronach NICE i SMC, odnaleziono informacje z 2023 r. o trwających procesach oceny analizowanego skojarzenia w nawrotowym, opornym na leczenie DLBCL, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia auto-HSCT. Natomiast na stronie AWMSG znajduje się komunikat wskazujący na odstępianie od oceny ze względu na trwający proces w NICE.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne dla substancji czynnej lenalidomid we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2023 (Królestwo Niderlandów)	Leczenie nawrotowego a bo opornego na leczenie chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT	Rekomendacja: pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Tafasytamab (Minjuvi) w skojarzeniu z lenalidomidem może być refundowany w ramach ubezpieczenia podstawowego. Produkt może być stosowany u pacjentów dorosłych z agresywnym typem chłoniaka. Z powodu spodziewanych wysokich kosztów Minister Zdrowia zamieścił produkt w analizowanym wskazaniu w katalogu przeznaczonym dla drogich leków.
HAS 2022 (Francja)		Rekomendacja: pozytywna warunkowa – refundacja w połączeniu z lenalidomidem, a następnie monoterapią Minjuvi w leczeniu dorosłych pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL) jedynie: <ul style="list-style-type: none"> • jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT) oraz • jako leczenie trzeciego i późniejszego rzutu tylko u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do Kymriah i Yescarta. Komitet uzależnił utrzymanie tej opinii od ponownej oceny Minjuvi (tafasytamab), w szczególności w oparciu o ostateczne dane, które zostaną przedłożone EMA przez firmę. <u>Uzasadnienie:</u> Nie stwierdzono klinicznej wartości dodanej. Wpływ na zdrowie publiczne – rozważając: - ciężkość schorzenia oraz niską częstość jego występowania; - niezaspokojoną potrzebę medyczną;

¹⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2021/RC1392-R2-RR-NHL_Final.pdf

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>- brak dodatkowej odpowiedzi na zidentyfikowaną potrzebę przy braku wykazania dodatkowego wpływu na zachorowalność, śmiertelność oraz jakość życia;</p> <p>- brak danych umożliwiających ocenę dodatkowego wpływu na organizację opieki zdrowotnej</p> <p>mało prawdopodobnym jest, aby Minjuvi miał dodatkowy wpływ na zdrowie publiczne.</p> <p>Nie zarekomendowano stosowania wnioskowanej terapii w leczeniu trzeciej lub późniejszej linii dorosłych pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, którzy kwalifikują się do Kymriah i Yescarta.</p>
CADTH 2022 (Kanada)		<p>Rekomendacja: negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody kliniczne ocenione przez CADTH nie były wystarczające, aby wykazać, czy leczenie Minjuvi w połączeniu z lenalidomidem przynosi korzyści pacjentom z opornym/nawrotowym DLBCL. • nie wiadomo, czy stosowanie Minjuvi w połączeniu lenalidomidem prowadziłoby do uzyskania lepszych wyników u pacjentów w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia. • pacjenci zidentyfikowali potrzebę odstępu do terapii przedłużających przeżycie, remisje, poprawiających kontrolę objawów choroby i poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) i mających mniej działań niepożądanych w porównaniu do dostępnych terapii. Nie jest jasne, czy Minjuvi w połączeniu z lenalidomidem zapewnia te potrzeby.
G-BA 2022 (Niemcy)		<p>Dodatkowa korzyść i znaczenie dowodów dotyczących stosowania tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem – dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową dodatkowej korzyści.</p> <p>Łączny, roczny koszt stosowania tafasytamabu z lenalidomidem (odpowiednio: 155 670,90 EURO, 94 249,92 EURO) wyniósł – 249 920,82 EURO (1 171 733,77 PLN).</p>

7. Alternatywne technologie medyczne

Chłoniak grudkowy

Tabela 14. Zestawienie komparatorów w pierwszej linii leczenia chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3a

Komparator	Uzasadnienie
<p>Pierwsza linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHOP (doksorubicyna, winkrystyna, prednizon ± cyklofosfamid) w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem; • CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem; • bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem. 	<p>PTOK 2020 i ESMO 2020 w ograniczonym stadium chłoniaka (I-II) zalecają radykalną radioterapię, natomiast u chorych ze wskazaniami do rozpoczęcia leczenia w zaawansowanym stadium choroby, tj. III lub IV PTOK rekomenduje immunochemioterapię opartą na rytuksymabie (R) bądź obinutuzumabie (O) w połączeniu z bendamustyną, CHOP (doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), a więc schematy R-B, R-CHOP lub R-CVP albo O-B, O-CHOP lub O-CVP. Te same schematy leczenia są rekomendowane także przez NCCN (z zaznaczeniem, że schemat CHOP wg NCCN obejmuje skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), ale w przypadku chłoniaka grudkowego w stopniu 1-2, natomiast postępowanie w FL stopnia 3a według NCCN powinno być indywidualizowane. Wymienione wyżej schematy immunochemioterapii mają równorzędną, pierwszą kategorię rekomendacji według NCCN i PTOK. PTOK 2020 oraz NCCN 2023 wśród terapii pierwszoliniowych w chłoniaku grudkowym wymienia także lenalidomid + rytuksymab.</p> <p>ESMO 2020 z chłoniakiem grudkowym w stadiach I-II oprócz radioterapii zaleca także w pierwszej linii radioterapię skojarzoną z rytuksymabem, a w niektórych przypadkach monoterapię rytuksymabem, natomiast u pacjentów z dużym obciążeniem chorobą stopnia I-II, niekorzystnym rokowaniem lub w przypadku gdy radioterapia nie jest możliwa zaleca leczenie, które jest wskazane w zaawansowanych stadiach chłoniaka grudkowego, tj. III-IV po wystąpieniu objawów choroby: schemat CHOP/CVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem – powyższe schematy są analogiczne do wskazanych w wytycznych PTOK 2020 i NCCN 1.2023.</p> <p>SITC 2020 w I linii leczenia chłoniaka grudkowego zaleca monoterapię rytuksymabem, lenalidomid+rytuksymab lub chemioimmunoterapię (R-CHOP lub R-B). BSH 2020 u pacjentów bezobjawowych zaleca radioterapię, monoterapię rytuksymabem, natomiast u pacjentów objawowych rytuksymab lub obinutuzumab w połączeniu z chemioterapią. Lenalidomid ± rytuksymab BSH wymienia wśród terapii eksperymentalnych.</p> <p>Podsumowując, schematy leczenia, które zostały wskazane we wszystkich wytycznych, ze szczególnym uwzględnieniem wytycznych PTOK 2020, obejmują terapie traktowane równorzędnie przy wyborze leczenia: CHOP (doksorubicyna, winkrystyna, prednizon ± cyklofosfamid), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) lub bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem lub rytuksymabem</p> <p>Ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, jako alternatywne (do schematu LEN+rytuksymab) opcje terapeutyczne obecnie stosowane w pierwszej linii leczenia chłoniaka grudkowego w stopniu 1-3a wskazał:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab lub obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; • rytuksymab lub obinutuzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii CHOP (technologia najskuteczniejsza) • rytuksymab lub obinutuzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii CVP (technologia najtańsza) <p>Druga z ankietowanych ekspertów, prof. Lidia Gil, jako alternatywne opcje wskazała: obserwację, schemat: BOBi oraz skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią „CHOP-like” (technologia najskuteczniejsza).</p> <p>Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 21.12.2022 r., w leczeniu chłoniaka grudkowego (we wskazaniach C82.0, C82.1, C82.7) refundowane są leki w ramach katalogu chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, bendamustyna, doksorubicyna. Ponadto w ramach refundacji aptecznej refundowany jest cyklofosfamid we wskazaniach zarejestrowanych, w tym chłoniaku nieziarniczym oraz prednizon. Prednizon dostępny jest także w ramach kat. E.</p> <p>Dodatkowo w ramach PL B.12 dostępny jest obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego.</p> <p>Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych, opinie ekspertów oraz obecnie obowiązujące mechanizmy refundacyjne w Polsce należy uznać, iż jako komparatory dla ocenianego skojarzenia należy przyjąć refundowane skojarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab/obinutuzumab + bendamustyna, • rytuksymab/obinutuzumab + CHOP (doksorubicyna, winkrystyna, prednizon±cyklofosfamid), • rytuksymab/obinutuzumab + CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon).

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL)

Tabela 15. Zestawienie komparatorów we wskazaniu chłoniaki strefy brzeżnej (MZL)

Komparator	Uzasadnienie
<p>Druga (lub dalsza) linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną; rytuksymab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon); rytuksymab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon); rytuksymab w monoterapii. <p>Trzecia (lub dalsza) linia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ibrutynib w ramach RDTL 	<p>Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka strefy brzeżnej jako alternatywne opcje terapeutyczne najczęściej wymieniają schematy immunochemioterapii (obinutuzumab lub rytuksymab z bendamustyną, R-CHOP lub R-CVP), idelalisib (w przypadku oporności na rytuksymab) lub inhibitory BTK (akalabrutyn b lub zanubrutynib). W dalszej kolejności zalecane są również: inny inhibitor BTK (ibrutynib), rytuksymab w monoterapii czy lenalidomid z obinutuzumabem.</p> <p>Ankietowany przez AOTMiT ekspert kliniczny, prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, jako alternatywne (do schematu LEN+rytuksymab) opcje terapeutyczne obecnie stosowane w nawrotowym/opornym na leczenie chłoniaka strefy brzeżnej u osób dorosłych wskazał:</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab lub obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; rytuksymab lub obinutuzumab w skojarzeniu ze schematem chemioterapii CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon) inhibitor BTK. <p>Prof. Walewski zaznaczył, że powyższe terapie niekoniecznie są refundowane w Polsce. W wytycznych NCCN 1.2023, na które powołał się ekspert, dodatkowo opisane są również opcje rekomendowane w trzeciej i dalszych liniach leczenia, tj. copanlisib¹⁷ (zalecany również przez wytyczne PTOK 2020) oraz terapia CAR-T (akcykaptagen cytoleucel). Obie terapie nie są jednak refundowane w Polsce w leczeniu chłoniaków strefy brzeżnej, podobnie jak obinutuzumab, który finansowany jest w ramach programu lekowego w leczeniu chłoniaków grudkowych (ICD-10: C82). Prof. Walewski wskazał, że podane przez niego terapie mogą być stosowane również w dalszych, niż druga, liniach leczenia pod warunkiem, że nie były stosowane uprzednio.</p> <p>Druga z ankietowanych ekspertów, prof. Lidia Gil, jako alternatywne opcje wskazała: schemat rytuksymabu z bendamustyną, monoterapię rytuksymabem oraz skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią „CHOP-like”.</p> <p>Obecnie w Polsce, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 21.12.2022 r., w leczeniu chłoniaka strefy brzeżnej refundowane są leki w ramach katalogu chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, bendamustyna, doksorubicyna. Ponadto w ramach refundacji aptecznej refundowany jest prednizolon.</p> <p>Dodatkowo w ramach RDTL finansowany jest lek Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu „Inne i nieokreślone postacie chłoniaka niezziarniczego – inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego C85.7” (szczegóły: rozdział 3.2).</p>

Chłoniak z komórek płaszczca

Tabela 16. Zestawienie komparatorów we wskazaniu chłoniaki z komórek płaszczca (MCL)

Komparator	Uzasadnienie
Lenalidomid w monoterapii	<p>Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. we wskazaniu wg ICD-10 C85.7: Inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego, finansowane są (w katalogu chemioterapii): siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, idarubicyna, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargaza, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, chlorowodorek bendamustyny, pleryksafor, bortezomib, lenalidomid (monoterapia).</p> <p>W AWA Revlimid z 2019 r. (OT.4331.29.2019) dotyczącej lenalidomidu we wskazaniu: oporny/nawrotowy chłoniak z komórek płaszczca przywołano opinię eksperta prof. Walewskiego, który wskazał, iż w analizowanym wskazaniu stosuje się chlorambucyl, kładrybinę, fludarabinę, bendamustynę. Ponadto w analizie jako technologię alternatywną wskazano „wybór lekarza”, co w opinii analityków było prawidłowym podejściem. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził ankietę wśród 3 ekspertów, którzy wskazali, że u pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczca stosuje się najczęściej: schemat R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, prednizon).</p>

¹⁷ W 2018 roku EMA przyznała produktowi Aliqopa (copanlisib) status leku sierocego (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2064>). Jednak w 2021 roku podmiot odpowiedzialny zaniechał rejestracji leku w EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aliqopa>).

Copanlisib jest zarejestrowany przez FDA (w USA) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie systemowe, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209936s010lbl.pdf

Komparator	Uzasadnienie
	<p>schemat R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), bendamustynę, bendamustynę w skojarzeniu z rytuksymabem.</p> <p>W aktualnej opinii prof. Walewskiego, otrzymanej na potrzeby niniejszego opracowania, ekspert wskazał, iż ok. 15% pacjentów stosuje inhibitory BTK, natomiast ok. 80% stosuje bendamustynę/ cytarabinę/ gemcytabinę/ bortezomib. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN z 2023 r. lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem stosuje się dopiero gdy inhibitor BTK nie jest wskazany, w związku z czym terapia ta nie będzie stanowiła technologii alternatywnej. Z kolei w opinii prof. Gil, ekspertka wskazała, iż stosowane są schematy RBAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) oraz R-B (bendamustyna, rytuskymab).</p> <p>Mnogość wskazanych powyżej schematów chemioterapeutycznych zdaje się potwierdzać fakt, iż leczenie pacjentów w analizowanym wskazaniu zależy w dużej mierze od wyboru lekarza, który opiera swój wybór na informacji o stanie zdrowia pacjenta oraz dostępności poszczególnych terapii.</p> <p>Należy podkreślić, że w analizowanym wskazaniu finansowany jest lenalidomid w monoterapii w katalogu chemioterapii. Do końca roku 2022 finansowany był w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)”, również w monoterapii. W większości odnalezionych wytycznych klinicznych (patrz rozdz. 7.1) zaleca się stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem, rzadziej w monoterapii. Można zatem przypuszczać, że pacjenci, którzy obecnie kwalifikują się do leczenia lenalidomidem w monoterapii będą mieli możliwość zastosowania terapii skojarzonej, a więc wyłącznie u tych pacjentów rozważane będzie zastosowanie ocenianego schematu terapeutycznego. Ponadto, wprowadzenie do refundacji lenalidomidu w monoterapii już spowodowało przejęcie udziałów w rynku od poszczególnych schematów chemioterapeutycznych, dlatego w przypadku dodania rytuksymabu do lenalidomidu dalsze przejmowanie udziałów w rynku od innych opcji terapeutycznych będzie najprawdopodobniej marginalne. W związku z powyższym jako technologię alternatywną przyjęto lenalidomid stosowany w monoterapii.</p>

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Tabela 17. Zestawienie komparatorów we wskazaniu chłoniak rozlany z dużych komórek B

Komparator	Uzasadnienie
<p>Komparator główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab • gemcytabina + oksaliplatyna + rytuksymab <p>Komparator dodatkowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • p ksantron (od III linii leczenia) • gemcytabina + deksametazon + karboplatna ± rytuksymab • doksorubicyna ± rytuksymab, • oksaliplatyna ± rytuksymab 	<p>W ramach chemioterapii (katalog C) w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8) refundowane są: siarczan bleomycyny; karboplatyna; chlorambucyl; cisplatyna; kładrybina; cyklofosfamid; cytarabina; dakarbazyna; doksorubicyna; doksorubicyna liposomalna; epirubicyna; etopozyd; fludarabina; gemcytabina (w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe); hydroksykarbamid (bez ICD10: C83); ifosfamid; melfalan; merkaptopuryna; metotrekstat; oksaliplatyna; pegaspargaza; rytuksymab (bez ICD10: C83); tioguanina; winkrystyna; bendamustyna (ICD10: C83.8 – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka niezłomnego i wystąpienia: oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii); pleryksafor.</p> <p>W ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” dostępne są m.in: cyklofosfamid, i deksametazon (nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL). Refundacji we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w białaczce i chłoniakach u dorosłych refundowane są również leki zawierające prednizon.</p> <p>Ponadto w ramach programu lekowego B.12 refundowane są obecnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85) (kryteria kwalifikacji m.in.: potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezłomny z limfocytów B (ICD-10: C83, C85); udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3. lub 4. linii leczenia)); • polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (kryteria kwalifikacji m.in.: potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B; nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie; zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego); • terapia CAR-T (akcykaptagen cytoleucelu albo tisagenlecleucel) w leczeniu chorych na chłoniaki z dużych komórek B (kryteria kwalifikacji do programu m.in. udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego, wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny; oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 mies. od HSCT; czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii).

Komparator	Uzasadnienie
	<p>Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 31 grudnia 2020 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (Dz.U. 2021 poz. 290) objęte finansowaniem jest również allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych oraz radioterapia.</p> <p>Wytyczne kliniczne jako opcje leczenia dostępne dla dorosłych pacjentów z nawrotowym albo opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do przeszczepienia auto-HSCT wskazują przede wszystkim skojarzenie polatuzumabu wedotyny ± rytuksymab ± bendamustyna. Pozostałe wymieniane opcje to terapia anty-CD19 komórkami CAR-T, cyklofosamid + etopozyd + winkrystyna + prednizon ± rytuksymab, dawka dostosowana – etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosamid, doksorubicyna ± rytuksymab, gemcytabina + deksametazon + karboplatna ± rytuksymab, oksaliplatyna ± rytuksymab, rytuksymab w monoterapii, lenalidomid w monoterapii, a także w przypadku nieskuteczności przynajmniej II wcześniejszych linii leczenia – piksantron. Dla części pacjentów opcję leczenia stanowi również brentuksymab wedotyny (choroba CD30+), ibrutynib (nie-GCB DLBCL) i lenalidomid ± rytuksymab (nie-GCB DLBCL). W przypadku braku opcji terapeutycznej zalecana jest najlepsza terapia wspomagająca i udział w badaniach klinicznych.</p> <p>Eksperti kliniczni prof. Jan Walewski i prof. Lidia Gil jako terapie stosowane w nawrotowym albo opornym na leczenie chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, u pacjentów dorosłych niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych wskazali polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab, terapię CAR-T(Liso-cel) oraz skojarzenie GemOX + rytuksymab. Przy czym prof. Lidia Gil wskazała na ograniczoną skuteczność schematów zawierających polatuzumab i GemOX + rytuksymab, natomiast w przypadku terapii CAR-T podkreśliła wysoką skuteczność, ale ograniczenia logistyczne związane z jej stosowaniem. Ekspert wskazała, iż w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii przejmie ona udziały w rynku od skojarzeń polatuzumabu wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem i GemOX z rytuksymabem, natomiast profesor Jan Walewski wskazał przejście udziałów od GemOX z rytuksymabem.</p> <p>W przypadku terapii z zastosowaniem schematów: cyklofosamid + etopozyd + winkrystyna + prednizon ± rytuksymab i dawka dostosowana – etopozyd + prednizon + winkrystyna + cyklofosamid ekspert prof. Lidia Gil wskazała, iż są to terapie pierwszoliniowe i tafasytamab z lenalidomidem nie stanowi alternatywy dla tych terapii.</p> <p>W przypadku pozostałych opcji wymienianych przez wytyczne ekspert odpowiadając na dodatkowe pytania wskazała, iż analizowane skojarzenie może zastępować schemat gemcytabina + deksametazon + karboplatna ± rytuksymab, piksantron oraz rzadko stosowane schematy: doksorubicyna ± rytuksymab oraz oksaliplatyna ± rytuksymab.</p> <p>Zdaniem ekspert rytuksymab w monoterapii stanowi jedynie leczenie paliatywne dla DLBCL.</p> <p>Eksperti nie odnieśli się do możliwości stosowania ibrutynibu.</p> <p>Biorąc pod uwagę zapisy wytycznych klinicznych, opinie ekspertów oraz obecnie obowiązujące mechanizmy refundacyjne w Polsce należy uznać, iż jako komparatory główne dla ocenianego skojarzenia należy przyjąć refundowane skojarzenie polatuzumabu wedotyny z bendamustyną i rytuksymabem i skojarzenie gemcytabiny z oksaliplatyną i rytuksymabem.</p> <p>Jako dodatkowe komparatory, zdaniem analityków Agencji należy przyjąć pozostałe rekomendowane przez wytyczne, wskazywane przez ekspert i finansowane ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu schematy: piksantron (III i kolejne linie leczenia), gemcytabina + deksametazon + karboplatna ± rytuksymab oraz rzadko stosowane doksorubicyna ± rytuksymab oraz oksaliplatyna ± rytuksymab. Powyższe schematy uznano za komparatory dodatkowe, ze względu na fakt, iż eksperci nie wskazali odsetka przejęcia ich rynku przez analizowany schemat.</p> <p>Biorąc pod uwagę opinie ekspertów można uznać, iż terapia anty-CD19 komórkami CAR-T, która przeznaczona jest dla ściśle wyselekcjonowanych pacjentów może być zastępowana przez wnioskowaną technologię jedynie w marginalnym stopniu.</p> <p>W odniesieniu do możliwości przyjęcia allo-HSCT jako komparatora należy zaznaczyć, że zgodnie z wytycznymi PTOK 2020, allo-HSCT można rozważyć jedynie u wybranych młodszych pacjentów (< 40-50. r.ż.) z nawrotem choroby po wcześniejszym leczeniu za pomocą auto-HSCT lub u których przeprowadzenie auto-HSCT jest niemożliwe ze względu na brak wystarczającej liczby autologicznych komórek krwiotwórczych. Należy jednak wskazać, iż zgodnie z wytycznymi najczęstszym wskazaniem do allo-HSCT są białaczki oraz zespoły mielodysplastyczne, do auto-HSCT zaś — chłoniaki (zwłaszcza szpiczak plazmocytowy), więc można się spodziewać, iż wykorzystanie allo-HSCT w analizowanej populacji jest ograniczone. Dodatkowo nie można pominąć faktu, iż możliwość wykonania allo-HSCT jest uzależniona od odnalezienia zgodnego dawcy.</p>

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny). Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano: 16.01.2023 r. dla wskazań oporny/nawrotowy chłoniak z komórek płaszczka (MCL), oporny/ nawrotowy chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL); 25.01.2023 r. dla wskazania chłoniak grudkowy, 30.01.2023 r. dla wskazania chłoniak strefy brzeżnej. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.3.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem interwencji i populacji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Chorzy ze zdiagnozowanym: - uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym (FL) w stopniu 1-3a - uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) - nawrotowym/ opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) - oporny/ nawrotowym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u pacjentów niekwalif kujących się do auto-HSCT	Niespełnianie kryteriów włączenia.
Interwencja	Dla wskazań FL, MZL, MCL: - lenalidomid + rytuksymab; Dla wskazania DLBCL: - tafasytamab + lenalidomid	Niespełnianie kryteriów włączenia.
Komparatory	Nie ograniczono.	Niespełnianie kryteriów włączenia.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa.	Doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Opracowania wtórne: przeglądy systematyczne/metaanalizy. W przypadku nieodnalezienia opracowań wtórnych założono, że do przeglądu zostaną włączone badania pierwotne, tj.: Randomizowane badania kliniczne; Badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane; Badania kliniczne jednoramienne; Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną. W przypadku odnalezienia wielu badań, założono, że do opracowania zostaną włączone publikacje z najwyższego poziomu klasyfikacji dowodów naukowych.	<ul style="list-style-type: none"> Badania na zwierzętach; Badania linii komórkowych; Analizy ekonomiczne; Artykuły pogładowe; Przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły; Listy do redakcji.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje pełnotekstowe; Publikacje w języku polskim lub angielskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Publikacje w postaci abstraktu lub doniesień konferencyjnych, z wyjątkiem badań RCT, których wyniki są dostępne tylko w tej formie. Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

8.1.1. Chłoniak grudkowy

8.1.1.1. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono dwa badania randomizowane:

- RELEVANCE – RCT III fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej z wykorzystaniem lenalidomidu i rytuksymabu w porównaniu ze schematami chemioterapii w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym (publikacja Morschhauser 2018 oraz Morschhauser 2022 prezentująca wyniki z przedłużonego okresu obserwacji);
- SAKK 35/10 – RCT II fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii skojarzonej z wykorzystaniem lenalidomidu i rytuksymabu w porównaniu z rytuksymabem w monoterapii w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem grudkowym.

Do opracowania włączono również 1 przegląd systematyczny Wang 2022, w którym wykonano metaanalizę sieciową randomizowanych badań kontrolowanych oceniających skuteczność immunochemioterapii w I linii leczenia chłoniaka grudkowego.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań RELEVANCE oraz SAKK 35/10.

Tabela 19 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla wskazania: chłoniak grudkowy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania III fazy			
RELEVANCE (NCT01650701, Morschhauser 2018, Morschhauser 2022) <u>Źródło finansowania:</u> The Lymphoma Academic Research Organisation <i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i>	<u>Typ badania:</u> wielośrodkowe, międzynarodowe, RCT otwarte III fazy <u>Interwencja:</u> R-LEN: • Rytuksymab: 375 mg/m ² w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1, dzień 1 cyklu 2 do 6; 8 tygodni później pacjenci z odpowiedzią na leczenie kontynuują leczenie rytuksymabem w dawce 375 mg/m ² pc. co 8 tygodni przez 12 cykli. • Lenalidomid: 20 mg w dniach 2-22 co 28 dni x 6 cykli, jeśli CR to 10 mg w dniach 2-22 co 28 dni przez 12 cykli. Pacjenci z PR: LEN w 6 cyklach, 20 mg przez 3-6 cykli, a następnie 10 mg w dniach 2-22 co 28-dniowe cykle przez maksymalnie 18 cykli <u>Komparator:</u> • R-CHOP – 6 cykli w 21-dniowych cyklach, po których następują dwa 21-dniowe cykle rytuksymabu w dawce 375 mg/m ² ; po 7 tygodniach pacjenci z odpowiedzią kontynuują leczenie rytuksymabem w dawce 375 mg/m ² pc. co 8 tygodni przez 12 cykli lub • R-CVP – 8 cykli w 21-dniowych cyklach; po 7 tygodniach pacjenci z	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> • pacjenci w wieku ≥18 lat, • potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy CD20+ stopnia 1, 2 lub 3a, w stadium II, III lub IV, • stan sprawności wg ECOG 0-2, • brak wcześniejszego leczenia, • prawidłowa czynność hematologiczna szpiku kostnego (chyba że nieprawidłowości są związane z naciekiem chłoniaka szp ku kostnego), • choroba mierzalna dwuwymiarowo z co najmniej jedną zmianą masową >2 cm, która nie była wcześniej naświetlana. <u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> • potwierdzony klinicznie chłoniak transformowany w ocenie badacza lub chłoniak grudkowy stopnia 3b, • pacjenci przyjmujący kortykosteroidy w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania, chyba że podawano je w dawce równoważnej < 10 mg/dobę prednizonu, • wcześniejsze leczenie lenalidomidem, • oczekiwana długość życia < 6 mies., • duży zabieg operacyjny (z wyłączeniem biopsji węzłów chłonnych) w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania, • klirens kreatyniny <30 ml/min, • obecność lub historia zmian w OUN, • neuropatia > stopień 1, • historia nowotworów złośliwych innych niż chłoniak grudkowy, chyba że pacjent nie chorował przez ≥10 lat, • pacjenci, u których występowało duże ryzyko zdarzenia zakrzepowo-zatorowego i którzy nie wyrazili zgody na stosowanie profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), • obecność lub historia zakażenia HIV, HBV lub HCV, • aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST/SGOT) lub transaminazy alaninowej (ALT/SGPT) w surowicy > 3x górna granica normy (GGN), z wyjątkiem pacjentów z udokumentowanym zajęciem wątroby lub trzustki przez chłoniaka, bilirubina całkowita > 2,0 mg/dl (34 µmol/l).	Pierwszorzędowe punkty końcowe: • odpowiedź całkowita (CR), • przeżycie wolne od progresji (PFS). Drugorzędowe punkty końcowe: • czas do niepowodzenia leczenia (TTF), • przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), • czas do następnego leczenia przeciwcłoniakowego (TTNLT), • czas do następnej chemioterapii (TTNCT), • jakość życia (EORTC QLQ-C30), • przeżycie całkowite (OS), • analiza bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>odpowiedzią kontynuują leczenie rytuksymabem w dawce 375 mg/m² pc. co 8 tygodni przez 12 cykli lub</p> <ul style="list-style-type: none"> R-B – 6 cykli w 28-dniowych cyklach, 8 tygodni później pacjenci z odpowiedzią kontynuują leczenie rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 8 tygodni przez 12 cykli. <p><u>Okres obserwacji:</u> 37,9 mies. (mediana)</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> Całkowita: N=1030</p> <ul style="list-style-type: none"> R-LEN: n=513 R-CHT: n=517 <p><u>Wiek (mediana):</u> 59 (23–89) lat.</p>	
Badania II fazy			
<p>SAKK 35/10 (NCT01307605, Zucca 2019)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Swiss Group for Clinical Cancer Research</p> <p><i>Część autorów zgłosiła konflikt interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, międzynarodowe, RCT, otwarte II fazy</p> <p><u>Interwencja:</u> schemat R-LEN</p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab: 375 mg/m² pc. dożylnie w dniu 1. tygodnia 1-4, u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powtórnie w tygodniach 12-15, lenalidomid: 15 mg na dobę (doustnie) przez 18 tygodni. <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rytuksymab w monoterapii: 375 mg/m² pc. dożylnie w dniu 1. tygodnia 1-4, u pacjentów z odpowiedzią na leczenie powtórnie w tygodniach 12-15. <p><u>Okres obserwacji (populacja ITT zakres):</u> 4 lata (3,3-4,7)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku ≥18 lat, potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy stopnia 1, 2 lub 3a, w stadium II, III lub IV, stan sprawności wg ECOG 0-2, prawidłowa czynność hematologiczna szpiku kostnego (chyba że nieprawidłowości są związane z naciekiem chłoniaka szp. ku kostnego), co najmniej jedna mierzalna zmiana o największej średnicy poprzecznej >10 mm, klirens kreatyniny <30 ml/min, konieczność leczenia ogólnoustrojowego przy spełnieniu co najmniej jednego z następujących objawów: powiększone węzły chłonne, śledziona lub inne objawy chłoniaka, masowe zmiany o średnicy ≥6cm, klinicznie istotna progresja jakiegokolwiek zmiany nowotworowej w ciągu co najmniej 6 miesięcy, niedokrwistość (hemoglobina <100 g/l) lub małopłytkowość (płytki krwi <100 x 10⁹/l) z powodu chłoniaka, klinicznie istotne postępujące zmniejszenie stężenia hemoglobiny lub liczby płytek krwi z powodu objawów typu B. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie systemowe chłoniaka grudkowego lub radioterapia w ciągu ostatnich 3 miesięcy, przebyte nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka szyjki macicy in situ lub nieczerniakowego raka skóry, pacjenci przyjmujący kortykosteroidy w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania, chyba że podawano je w dawce równoważnej ≤15 mg/dobę prednizonu, obecność zmian w OUN, choroby współistniejące (np. aktywna choroba autoimmunologiczna, niekontrolowana cukrzyca), obecność lub historia zakażenia HIV, HBV lub HCV. <p><u>Liczba pacjentów:</u> Całkowita: N=154</p> <ul style="list-style-type: none"> R-LEN: n=77 RTX: n=77 <p><u>Wiek (mediana):</u> 62 (26-85) lata</p>	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita (CR). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> wskaźnik odpowiedzi na leczenie po 24 tyg. (ORR), wskaźnik odpowiedzi na leczenie po 12 tyg. (ORR), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas do następnego leczenia przeciwnowotworowego (TTNLT), przeżycie całkowite (OS), analiza bezpieczeństwa.

Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ORR – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), R-CHT – schemat rytuksymab + chemioterapia, R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid, RTX – rytuksymab, TTF – czas do niepowodzenia leczenia, TTNTLT – czas do następnego leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to next treatment)

8.1.1.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie RELEVANCE – RCT III fazy

Skuteczność

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (tj. 6 lat) na podstawie publikacji Morschhauser 2022.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie 6-letniego oraz 3-letniego przeżycia całkowitego (OS). Sześćioletnie OS oszacowano na 89% w obu badanych grupach tj.: w grupie pacjentów stosujących schemat lenalidomid+rytuksymab i w grupie pacjentów stosujących schemat rytuksymab+chemioterapia (R-LEN vs R-CHT). Przeżycie wolne od progresji (PFS) nie różniło się znacząco między dwoma badanymi grupami. Sześćoletnie wskaźniki PFS w grupie R-LEN i R-CHT wyniosły odpowiednio 60% (95% CI: 55; 64) i 59% (95% CI: 54; 64) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC).

Ponadto brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami raportowano w odniesieniu do: wystąpienia odpowiedzi na leczenie, częstości występowania odpowiedzi całkowitej i częściowej, redukcji ryzyka progresji i redukcji ryzyka zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20 Skuteczność kliniczna – badanie RELEVANCE (Morschhauser 2022)

Punkt końcowy	R-LEN (N = 513)	R-CHT (N = 517)	HR (95% CI)	p
	n (%)	n (%)		
OS po 6 latach [95% CI]	89 [bd]	89 [bd]	1,00 [bd]	bd
OS po 3 latach [95% CI]	94 [91; 96]	94 [91; 96]	1,16 [0,72; 1,86]	bd
Ocena niezależnego komitetu oceniającego (IRC)				
ORR	313 (61)	338 (65)	-	bd
CR	142 (28)	169 (33)	-	bd
CRu	105 (21)	107 (21)	-	bd
PR	66 (13)	62 (12)	-	bd
SD	2 (0,4)	0 (0)	-	bd
PD/zgon	89 (17)	78 (15)	-	bd
Ocena nieprzeprowadzona / brakująca	109 (21)	101 (20)	-	bd
PFS po 6 latach [95% CI]	60 [55; 64]	59 [54; 64]	1,03 [0,84; 1,27]	0,78
Ocena badacza				
ORR	335 (65)	352 (68)	-	bd
CR	201 (39)	242 (47)	-	bd
CRu	82 (16)	57 (11)	-	bd
PR	52 (10)	53 (10)	-	bd
SD	0 (0)	0 (0)	-	bd
PD/zgon	90 (18)	95 (18)	-	bd
Ocena nieprzeprowadzona / brakująca	88 (17)	70 (14)	-	bd
PFS po 6 latach [95% CI]	64 [60; 69]	63 [58; 67]	0,92 [0,74; 1,14]	0,42

Skróty: bd – brak danych, CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), CRu – niepotwierdzona odpowiedź całkowita (ang. complete response unconfirmed), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IRC – niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee), OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival), ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid, SD – choroba stabilna (ang. stable disease)

Bezpieczeństwo

Piętnastu pacjentów (w porównaniu z 12 pacjentami w 2017 r. po 3-letnim okresie obserwacji) zgłosiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem stopnia 5. (zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci)

zgodnie z definicją Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0): dziewięciu pacjentów (w porównaniu z sześcioma w 2017 r.) w grupie R-LEN i sześciu pacjentów (bez zmian w porównaniu z danymi z 2017 r.) w grupie R-CHT. Nowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 5. obejmowały przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (n=1) i gruczolakoraka okrężnicy (n=2).

Liczba pacjentów z drugim, pierwotnym nowotworem złośliwym wzrosła z 38 (7%) w 2017 r. do 57 (11%) w 2020 r. w grupie R-LEN i z 48 (10%) do 67 (13%) w grupie R-CHT (p=0,34). Liczba zgonów wzrosła z 66 zgłoszonych w 2017 r. do 114 zgłoszonych w 2020 r.: 59 (12%) w porównaniu z 55 (11%) w grupach R-LEN i R-CHT. Odnotowano osiem zgonów (R-LEN=3 i R-CHT=5) związanych z leczeniem. Śmiertelność związana z przebiegiem chłoniaka była wyższa w grupie R-LEN (n=29) w porównaniu z grupą R-CHT (n=17). Natomiast śmiertelność z innych przyczyn była wyższa w grupie R-CHT (R-LEN=6; R-CHT=13).

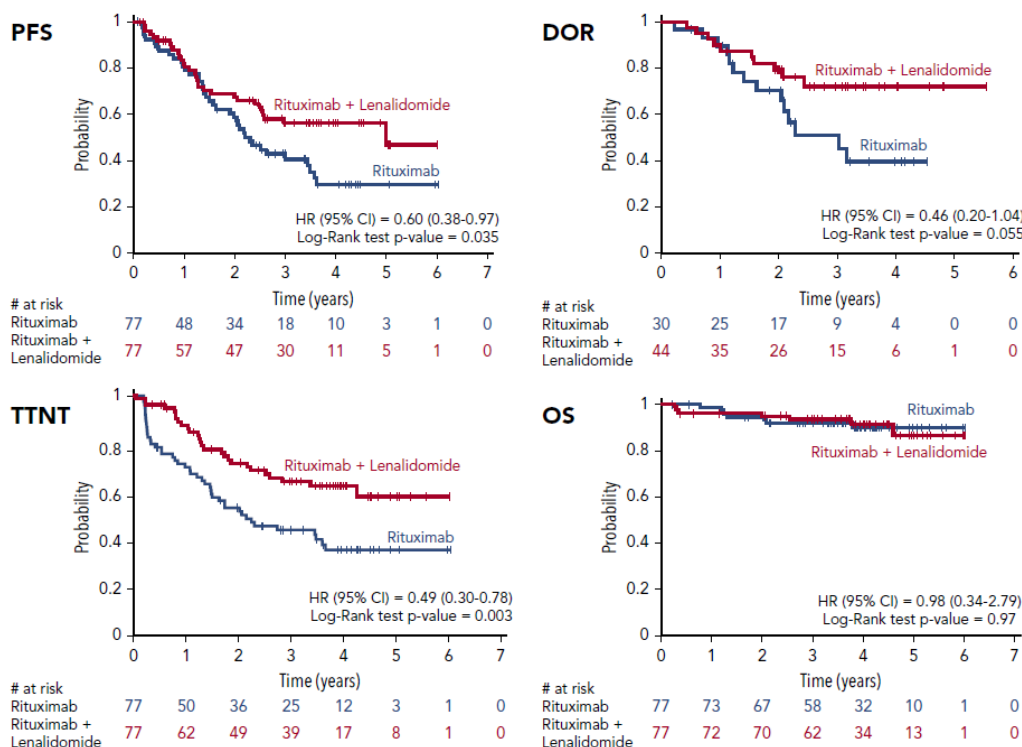
W publikacji nie przedstawiono istotności statystycznej wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie SAKK 35/10 – RCT II fazy

Skuteczność

Znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi całkowitej / niepotwierdzonej pełnej odpowiedzi (CR/CRu) po 6 miesiącach odnotowano w grupie pacjentów leczonych schematem R-LEN vs RTX (36%; [95% CI: 26-48] vs 25%; [95% CI: 16-36]), p=0,056. Po okresie obserwacji (mediana) 4 lata, w przypadku leczenia skojarzonego R-LEN zaobserwowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (HR=0,60 [95% CI: 0,38-0,97]), dłuższy czas odpowiedzi na leczenie (DOR) (HR=0,46 [95% CI: 0,20-1,04], P=0,055) oraz IS dłuższy czas do następnego leczenia (TTNT) (HR=0,49 [95% CI: 0,30-0,78]). Wskaźniki przeżycia całkowitego (OS) były podobne w obu ramionach (≥90%).

Szczegółowy przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS, OS, TTNT oraz DOR przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS, OS, TTNT oraz DOR (Zucca 2019)

Częściową odpowiedź (PR) (w ocenie badacza) w 23. tygodniu uzyskano u 35 pacjentów w grupie R-LEN i u 28 pacjentów stosujących rytuksymab w monoterapii. W ocenie IRR częściową odpowiedź w 23. tyg. uzyskano u 13 pacjentów w grupie stosujących skojarzenie R-LEN oraz 16 pacjentów stosujących monoterapię rytuksymabem. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 21 Skuteczność kliniczna – odpowiedź na leczenie w 23. tygodniu – badanie SAKK 35/10 (Zucca 2019)

Punkt końcowy	R-LEN (N = 77)	RTX (N = 77)
	n (%) [95% CI]	n (%) [95% CI]
Ocena badacza		
CR/CRu	28 (36) [26;48]	19 (25) [16;36]
PR	35 (45)	28 (36)
SD	4 (5)	6 (8)
PD	3 (4)	2 (3)
Ocena nieprzeprowadzona / brakująca	7 (9)	22 (29)
Ocena IRR (ang. independent response review)		
CR/CRu	47 (61) [49;72]	28 (36) [26;48]
PR	13 (17)	16 (21)
SD	2 (3)	7 (9)
PD	1 (1)	3 (4)
Ocena nieprzeprowadzona / brakująca*	14 (18)	23 (30)

Skróty: CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), CRu – niepotwierdzona pełna odpowiedź (ang. complete response unconfirmed), PD – progresja choroby (ang. progressive disease), PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid, SD – choroba stabilna (ang. stable disease)

* ocena w 23. tygodniu obejmowała pacjentów wykazujących PD lub nieosiągających co najmniej minimalnej odpowiedzi MR (ang. minor response) w 10. tygodniu oraz pacjentów, którzy przerwali leczenie przed 23. tygodniem z powodu niedopuszczalnej toksyczności lub z jakiegokolwiek innego powodu. Tych pacjentów uznano za niereagujących na leczenie. U 8 pacjentów obrazowe TK nie było dostępne dla oceny IRR.

Bezpieczeństwo

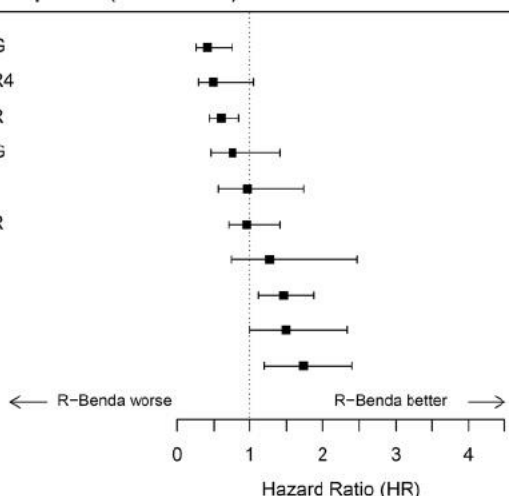
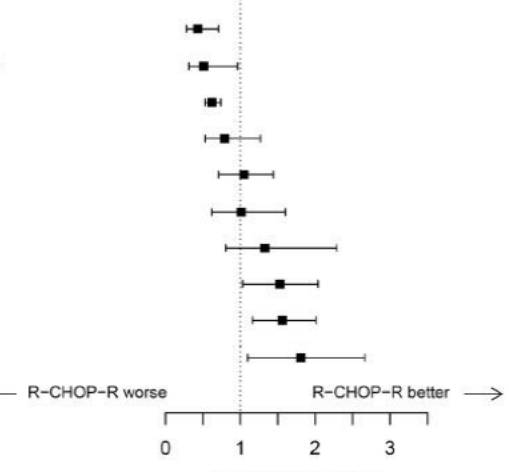
Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia zgłoszono u 100% pacjentów w ramieniu leczenia skojarzonego R-LEN i u 91% pacjentów w ramieniu rytuksymabu. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 . stopnia raportowano częściej w grupie pacjentów stosujących R-LEN (56% vs 22%). Neutropenię stopnia 3. do 4. obserwowano u 23% pacjentów otrzymujących R-LEN i 7% pacjentów leczonych rytuksymabem. W żadnym ramieniu badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. Zmęczenie, biegunka i wysypka skórna (stopnia 1. i 2.) występowały częściej w ramieniu leczenia skojarzonego R-LEN (stopień 3. obserwowano u <5% w obu ramionach, nie zgłoszono natomiast zmęczenia, biegunki i wysypki skórnej stopnia 4.). Jedenastu pacjentów przerwało leczenie lenalidomidem z powodu niedopuszczalnej toksyczności: wysypka (stopień 2., n=2; stopień 3., n=3), zakrzepica (stopień 2., n=1), migotanie przedsionków (stopień 2., n=1), zespół Stevensa-Johnsona (stopień 3., n=1), hiponatremia (stopień 3., n=1), toksyczność hematologiczna (stopień 3., n=1) i ból brzucha (stopień 3., n=1). Tylko 1 pacjent przerwał leczenie z powodu niedopuszczalnej toksyczności w grupie stosujących monoterapię rytuksymabem (zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, uogólniony obrzęk i pokrzywka; wszystkie stopnia 3.). W publikacji nie przedstawiono istotności statystycznej wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Przegląd systematyczny Wang 2022

W tabeli poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego Wang 2022.

Tabela 22 Charakterystyka i wyniki przeglądu systematycznego Wang 2022

Źródło	Metodyka
Chłoniak grudkowy	
Wang 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali	Metodyka: Przegląd systematyczny badań randomizowanych z metaanalizą sieciową. Cel opracowania: Porównanie skuteczności schematów immunochemioterapii ocenianych w badaniach randomizowanych, stosowanych w leczeniu chłoniaka grudkowego w celu identyfikacji schematów leczenia o najwyższej skuteczności.

Źródło	Metodyka																							
potencjalny konflikt interesów	<p>Przeszukane bazy: PubMed, Web od Science – data ostatniego wyszukiwania 15 marca 2021 r.</p> <p>Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT, w których oceniano przeżycie wolne od progresji (PFS), publikacje w języku angielskim • Odrzucono wszystkie badania niespełniające kryteriów włączenia <p>Włączone badania i schematy leczenia oceniane w poszczególnych badaniach: Do przeglądu włączono 7 badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> – FOLL05 (R-CHOP, R-CVP) – PRIMA (R-CHOP, R-CHOP-R, R-CVP-R, R-CVP) – Stil NHL1 (R-B, R-CHOP) – BRIGHT (R-B-R, R-B, R-CHOP, R-CHOP-R, R-CVP-R, R-CVP) – Stil NHL7 (MAINTAIN) (R-B-R, R-B-R4) – GALLIUM (G-CHOP-G, G-B-G, R-B-R, G-CHOP-G, G-CVP-G, R-CHOP-R) – RELEVANCE (R-LEN, R-CHT (R-CHOP, R-CVP, R-B) <p>Odpowiedź na leczenie schematem lenalidomid+rytuksymab oceniano w 1 RCT RELEVANCE.</p>																							
Treatment comparison (vs. R-Benda)																								
 <table border="1" data-bbox="159 761 1037 1254"> <thead> <tr> <th>Treatment comparison (vs. R-Benda)</th> <th>HR [95% BC]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>G-Benda-G</td><td>0.41 [0.26, 0.76]</td></tr> <tr><td>R-Benda-R4</td><td>0.49 [0.29, 1.05]</td></tr> <tr><td>R-Benda-R</td><td>0.60 [0.44, 0.85]</td></tr> <tr><td>G-CHOP-G</td><td>0.76 [0.46, 1.41]</td></tr> <tr><td>R-Len-R</td><td>0.97 [0.56, 1.73]</td></tr> <tr><td>R-CHOP-R</td><td>0.96 [0.70, 1.41]</td></tr> <tr><td>G-CVP-G</td><td>1.27 [0.74, 2.47]</td></tr> <tr><td>R-CHOP</td><td>1.46 [1.12, 1.87]</td></tr> <tr><td>R-CVP-R</td><td>1.49 [1.00, 2.34]</td></tr> <tr><td>R-CVP</td><td>1.73 [1.20, 2.40]</td></tr> </tbody> </table>			Treatment comparison (vs. R-Benda)	HR [95% BC]	G-Benda-G	0.41 [0.26, 0.76]	R-Benda-R4	0.49 [0.29, 1.05]	R-Benda-R	0.60 [0.44, 0.85]	G-CHOP-G	0.76 [0.46, 1.41]	R-Len-R	0.97 [0.56, 1.73]	R-CHOP-R	0.96 [0.70, 1.41]	G-CVP-G	1.27 [0.74, 2.47]	R-CHOP	1.46 [1.12, 1.87]	R-CVP-R	1.49 [1.00, 2.34]	R-CVP	1.73 [1.20, 2.40]
Treatment comparison (vs. R-Benda)	HR [95% BC]																							
G-Benda-G	0.41 [0.26, 0.76]																							
R-Benda-R4	0.49 [0.29, 1.05]																							
R-Benda-R	0.60 [0.44, 0.85]																							
G-CHOP-G	0.76 [0.46, 1.41]																							
R-Len-R	0.97 [0.56, 1.73]																							
R-CHOP-R	0.96 [0.70, 1.41]																							
G-CVP-G	1.27 [0.74, 2.47]																							
R-CHOP	1.46 [1.12, 1.87]																							
R-CVP-R	1.49 [1.00, 2.34]																							
R-CVP	1.73 [1.20, 2.40]																							
Treatment comparison (vs. R-CHOP-R)																								
 <table border="1" data-bbox="159 1344 1037 1814"> <thead> <tr> <th>Treatment comparison (vs. R-CHOP-R)</th> <th>HR [95% BC]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>G-Benda-G</td><td>0.43 [0.28, 0.71]</td></tr> <tr><td>R-Benda-R4</td><td>0.51 [0.31, 0.96]</td></tr> <tr><td>R-Benda-R</td><td>0.62 [0.53, 0.74]</td></tr> <tr><td>G-CHOP-G</td><td>0.79 [0.53, 1.27]</td></tr> <tr><td>R-Benda</td><td>1.05 [0.71, 1.44]</td></tr> <tr><td>R-Len-R</td><td>1.01 [0.62, 1.60]</td></tr> <tr><td>G-CVP-G</td><td>1.33 [0.81, 2.29]</td></tr> <tr><td>R-CHOP</td><td>1.53 [1.03, 2.04]</td></tr> <tr><td>R-CVP-R</td><td>1.56 [1.16, 2.01]</td></tr> <tr><td>R-CVP</td><td>1.81 [1.10, 2.66]</td></tr> </tbody> </table>			Treatment comparison (vs. R-CHOP-R)	HR [95% BC]	G-Benda-G	0.43 [0.28, 0.71]	R-Benda-R4	0.51 [0.31, 0.96]	R-Benda-R	0.62 [0.53, 0.74]	G-CHOP-G	0.79 [0.53, 1.27]	R-Benda	1.05 [0.71, 1.44]	R-Len-R	1.01 [0.62, 1.60]	G-CVP-G	1.33 [0.81, 2.29]	R-CHOP	1.53 [1.03, 2.04]	R-CVP-R	1.56 [1.16, 2.01]	R-CVP	1.81 [1.10, 2.66]
Treatment comparison (vs. R-CHOP-R)	HR [95% BC]																							
G-Benda-G	0.43 [0.28, 0.71]																							
R-Benda-R4	0.51 [0.31, 0.96]																							
R-Benda-R	0.62 [0.53, 0.74]																							
G-CHOP-G	0.79 [0.53, 1.27]																							
R-Benda	1.05 [0.71, 1.44]																							
R-Len-R	1.01 [0.62, 1.60]																							
G-CVP-G	1.33 [0.81, 2.29]																							
R-CHOP	1.53 [1.03, 2.04]																							
R-CVP-R	1.56 [1.16, 2.01]																							
R-CVP	1.81 [1.10, 2.66]																							

Rysunek 2 Wykres forest plot dla współczynników ryzyka (HR) dla PFS, porównanie ocenianych schematów leczenia ze schematem R-B oraz z R-CHOP-R

Skuteczność

Ranking schematów na podstawie PFS

Schemat G-B-G, R-B-R4 i R-B-R wykazały lepsze wyniki w zakresie PFS w porównaniu do schematów R-CHOP (HR 1,46 [1,12–1,87], wynik IS), R-CVP-R (HR 1,49 [1,00–2,34], IS) i R-CVP (HR 1,73 [1,20–2,40], wynik IS). Skuteczność schematów R-CHOP-R (HR 0,96 [0,70–1,41], brak IS) i R-LEN-R (HR 0,97 [0,56–1,73], brak IS) była porównywalna do schematu R-B.

Wnioski

Autorzy przeglądu wskazali, że podczas wyboru terapii należy wziąć pod uwagę jej skuteczność, działania niepożądane, choroby współistniejące u pacjenta oraz jego preferencje. Porównanie skuteczności schematów i ranking dostępnych opcji leczenia mogą pomóc klinicyście lepiej rozważyć potencjalne korzyści i ryzyko podczas próby wyboru najlepszego schematu leczenia dla danego pacjenta.

G-B-G – schemat obinutuzumab + rytuksymab + leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, R-B-R – schemat rytuksymab + bendamuscyna + leczenie podtrzymujące rytuksymabem, G-CHOP-G – schemat obinutuzumab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, R-CHOP-R – schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące rytuksymabem, R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid, R-LEN-R – schemat rytuksymab + lenalidomid + leczenie podtrzymujące rytuksymabem, R-B – schemat rytuksymab + bendamuscyna, G-CVP-G – schemat obinutuzumab + cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, R-CHOP – schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna,

winkrystyna, prednizon, R-CVP-R – schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon + leczenie podtrzymujące rytuksymabem, R-CVP – schemat: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)

8.1.2. Chłoniak strefy brzeżnej

8.1.2.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania schematu rytuksymab + lenalidomid (R-LEN) u pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (MZL) włączono 2 badania randomizowane III fazy: AUGMENT oraz MAGNIFY, 2 badania II fazy: Kiesewetter 2017 oraz Sachhi 2016. Ponadto włączono 1 badanie skuteczności praktycznej Kiesewetter 2019, przedstawiające wyniki follow-up badania Kiesewetter 2017.

Charakterystykę badań dotyczących skuteczności eksperymentalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla wskazania: chłoniak strefy brzeżnej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
AUGMENT publikacje: Leonard 2019 Źródło finansowania: Celgene Corporation Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów	Badanie III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane Typ hipotezy: superiority (określono dla I rzędowego punktu końcowego, tj. PFS); Grupa badana (grupa R-Len): lenalidomid – doustnie 20 mg dziennie w dniach od 1 do 21.; rytuksymab – dożylnie 375 mg/m ² w dniach 1., 8., 15. i 22. Cyklu 1. i w dniu 1. cyklu od 2. do 5. co 28 dni Grupa kontrolna (grupa PLC+RTX): rytuksymab – dawkowanie wg badania LYM-3001 (NCT00312845) Czas leczenia – 12 cykli lub do wystąpienia nawrotu, progresji, rezygnacji pacjenta lub nieakceptowalnej toksyczności. Okres obserwacji (mediana): 28,3 mies.	Kryteria włączenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzony chłoniak strefy brzeżnej lub chłoniak grudkowy (stopnia 1–3a); ≥ 1 wcześniejszy schemat leczenia (chemioterapia, immunoterapia lub chemoimmunoterapia oraz co najmniej dwie dawki rytuksymabu); Choroba nawrotowa/oporna na leczenie lub progresja choroby; Brak oporności na leczenie rytuksymabem. wiek ≥ 18, Kryteria wyłączenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> Neuropatia >1 stopnia Liczba pacjentów: 358 (ogółem) <ul style="list-style-type: none"> - podgrupa pacjentów z MZL¹⁸: 63 (18%) Grupa R-LEN: 31 (17%) Grupa LEN + PLC: 32 (18%) Liczba poprzednich linii leczenia (mediana): 1 (zakres 1-12). Uprzednie leczenie: <ul style="list-style-type: none"> monoterapia rytuksymabem (22%) rytuksymab + bendamustyna (9%) R-CHOP (38%) R-CVP (16%) inne schematy zawierające rytuksymab (22%) chemioterapia + obinutuzumab (1%) 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS) – ocena wg niezależnej komisji centralnej Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS); Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Czas wolny od zdarzeń (EFS); Bezpieczeństwo.
MAGNIFY Abstrakty konferencyjne: Lansgian 2022, Lansigan 2022 (poster), Wyniki dla fazy indukcji	Badanie fazy IIIb, wieloośrodkowe, randomizowane (faza podtrzymująca), otwarte Faza indukcji (dwanaście 28-dniowych cykli):	Kryteria włączenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> Potwierdzony chłoniak z komórek płaszczą (MCL), chłoniak strefy brzeżnej (MZL) lub chłoniak grudkowy (FL, stopnia 1–3b); 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji (PFS) Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS);

¹⁸ w tym: typ MALT 30 (8%), NMZL 18 (5%), SMZL 15 (4%)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
<p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p>LEN doustnie 20 mg dziennie w dniach od 1 do 21., co 28 dni; rytuksymab dożylnie 375 mg/m² w 1., 8., 15., 22. dniach cyklu (cykl 1), następnie w dniu 1. (cykle 3, 5, 7, 9, 11).</p> <p><u>Faza podtrzymująca (randomizacja):</u></p> <p><u>Grupa A (grupa R-LEN):</u> LEN doustnie 10 mg dziennie w dniach od 1 do 21., co 28 dni; rytuksymab dożylnie 375 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykle 13-29).</p> <p><u>Grupa B (grupa mono RTX):</u> RTX dożylnie 375 mg/m², w 1. dniu cyklu (cykle 13-29).</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u> 40,6 mies. (zakres: 0,6-79,6), data odcięcia danych 21.03.2021 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 wcześniejsze leczenie systemowe; Choroba nawrotowa/oporna na leczenie lub progresja choroby; Stan sprawności ECOG ≤ 2; Wiek ≥ 18; Stopień zaawansowania choroby nowotworowej I – IV. <p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inne niż FL lub MCL, MZL rozpoznanie histopatologiczne; stosowanie kortykosteroidów w okresie 7 dni od rozpoczęcia badania (w dawce 10 mg/dobę lub więcej prednizonu lub jego odpowiednika); stan chorobowy wymagający kortykosteroidoterapii. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 394 ogółem (w tym 41% opornych na RTX):</p> <ul style="list-style-type: none"> - podgrupa pacjentów z MZL :76 (19%) - podgrupa pacjentów z FL: 318 (81%) <p><u>Liczba poprzednich linii leczenia (mediana):</u> 2 (zakres 1-8).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Bezpieczeństwo.
<p>Kiesewetter 2017 (AGMT MALT-2)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> część autorów zadeklarowała powiązania finansowe</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe, badanie II fazy</p> <p><u>Cel badania:</u> Określenie skuteczności stosowania schematu rytuksymab + lenalidomid wśród pacjentów z chłoniakiem typu MALT</p> <p><u>Interwencja:</u> Pacjenci od 1. do 21. dnia cyklu (28 dniowy w tym 7 dni przerwy) otrzymywali lenalidomid w dawce 20 mg doustnie w skojarzeniu z rytuksymabem podawanym dożylnie w dawce 375 mg/m² w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Średnia liczba podanych cykli:</u> 6 (95% CI, 5,5-6,5), przy czym 54% (25/46) pacjentów otrzymało 6, 28% (13/46) otrzymało 8, a 17% (8/46) otrzymało 5 lub mniej cykli. 2 pacjentów otrzymało tylko 1 cykl z powodu zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Mediana czasu obserwacji:</u> 27.0 miesięcy</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Do badania włączono pacjentów z chłoniakiem typu MALT. Pierwotne zapalenie żołądka zdiagnozowano u 30% (14/46), natomiast pozażołądkową postać MALT u 70% (32/46) uczestników badania. U 39% (18/46) stwierdzono chorobę o rozsianym charakterze.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> 20% uczestników badania otrzymało więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> - chemioterapia/immunoterapia 24% (11/46) - schematy zawierające rytuksymab 20% (9/46) - wcześniejsze leczenie lenalidomidem 2% (1/46) <p><u>Liczba pacjentów:</u> W badaniu udział wzięło 50 pacjentów. Z powodu rezygnacji pacjenta i działań niepożądanych wykluczono łącznie 4 osoby. N= 46 (61% K, 39% M)</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów:</u> 64 lata (zakres 32-84)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> skuteczność kliniczna skojarzenia R-LEN (ORR, CR, PR, PD, SD)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> Bezpieczeństwo</p>
<p>Sanchhi 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> informacje dostępne na stronie www.haematologica.org.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> informacje dostępne na stronie www.haematologica.org.</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (16 włoskich instytucji), badanie II fazy</p> <p><u>Cel badania:</u> Określenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania schematu rytuksymab + lenalidomid wśród pacjentów z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzożnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym</p>	<p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Do badania włączono 21% (8/39) chorych z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzożnej (MZL), 33% (13/39) z chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i 46% (18/39) SLL z małym chłoniakiem limfocytowym (SLL).</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> 82% uczestników badania było wcześniej leczonych dwoma liniami</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność kliniczna skojarzenia R-LEN (ORR, OR, CR, PR) - bezpieczeństwo <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przeżycie wolne od progresji (PFS) - czas trwania remisji (DoR) - przeżycie całkowite (OS)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkt końcowy
	(LPL) i z małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). <u>Interwencja:</u> Lenalidomid doustnie w dawce 20 mg/dobę od 1. do 21. dnia cyklu. Rytuksymab w dawce 375 mg/m ² był podawany raz dziennie każdego 14. dnia cyklu. Leczenie powtarzano co 28 dni przez maksymalnie 6 cykli. Aby unknąć zaostrzenia objawów nowotworu, u pacjentów z SLL rozpoczynano leczenie lenalidomidem w dawce 10 mg/dobę i w przypadku braku toksyczności zwiększano miesięcznie dawkę o 5 mg, do 20 mg/dobę. <u>Liczba podanych cykli:</u> 6 <u>Mediana czasu obserwacji:</u> 35 miesięcy	terapii, 18% pacjentów przyjmowało 3 różne wcześniejsze linie leczenia <u>Liczba pacjentów:</u> N= 39 (44% K, 66% M) <u>Mediana wieku pacjentów:</u> 69 lat (zakres 51-76)	

Skróty: LEN – lenalidomid, RTX – rytuksymab, DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), OS – przeżycie całkowite, ORR – Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival) MCL – chłoniak z komórek płaszczka, MZL – chłoniak strefy brzeżnej, FL – chłoniak grudkowy, R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid

8.1.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie AUGMENT

Skuteczność

W badaniu wyszczególniono wyniki dla subpopulacji pacjentów z MZL leczonych schematem R-LEN vs RTX+PLC w ramach II i kolejnych linii leczenia.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie 2-letniego przeżycia całkowitego (OS). Wyniki w podgrupie pacjentów z MZL raportowano na poziomie 82% w grupie interwencji oraz 94% w grupie kontrolnej (HR=2,89 (95%CI: 0,56; 14,92)). Odnotowano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu w ocenie niezależnej komisji. Przeżycie wolne od progresji (PFS) nie różniło się znacząco między dwoma grupami. Autorzy badania podkreślają, iż wyniki PFS w podgrupie MZL są trudne do interpretacji ze względu na małą liczebność próby i różnice w charakterystyce wejściowej pacjentów (w tym w zakresie czynników rokowniczych) co stanowi ograniczenie w zakresie interpretacji wyników. Mediana czasu PFS wyniosła 20,2 miesiące w grupie badanej, a w grupie kontrolnej 25,2 miesiąca.

Ponadto brak istotnych statystycznie różnic raportowano w odniesieniu do: wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w obu grupach, częstości występowania odpowiedzi całkowitej, redukcji ryzyka progresji w ocenie badaczy, czasu wolnego od zdarzeń (EFS) w ocenie niezależnej komisji, czasu trwania odpowiedzi (DOR) na leczenie w ocenie niezależnej komisji (nie osiągnięto mediany ODT w grupie kontrolnej) oraz czasu do kolejnego leczenia przeciwcłoniakowego (TTNLT) (nie osiągnięto mediany TTNLT w grupie kontrolnej). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 24. Skuteczność leczenia w subpopulacji pacjentów z MZL – Augment 2019

Punkt końcowy	R-LEN (n = 31)	PLC+RTX (n = 32)	HR (95% CI)	p
Najlepsza odpowiedź, ocena IRC				
ORR, N (% [95% CI])	20 (65 [45; 81])	14 (44 [26; 62])	-	0,1313
CR, N (% [95% CI])	9 (29 [14; 48])	4 (13 [4; 29])	-	0,1289
PR, N (%)	11 (35)	10 (31)	-	Bd
SD, N (%)	6 (19)	11 (34)	-	Bd
PD/zgon, N (%)	0	4 (13)	-	Bd
Ocena nieprzeprowadzona / brakująca / brak dowodów na obecność choroby na początku badania, N (%)	5 (16)	3 (9)	-	Bd

Punkt końcowy	R-LEN (n = 31)	PLC+RTX (n = 32)	HR (95% CI)	p
Mediana PFS, ocena IRC, mies. [95% CI]	20,2 (16,0; NR)	25,2 (1112; NR)	1,00 (0,47; 2,13)	0,9984
Mediana PFS, ocena badacza, mies. [95% CI]	19,2 (13,9; 30,4)	22,1 (8,7; NR)	1,04 (0,54; 2,01)	0,8918
Mediana EFS, ocena IRC, mies. [95% CI]	20,2 (14,5; NR)	25,1 (9,2; NR)	1,18 (0,60; 2,29)	0,6324
Mediana DOR, ocena IRC, mies. [95% CI]	17,4 (13,2; NR)	NR (8,4; NR)	1,81 (0,56; 5,84)	0,3111
Mediana TTNLT, mies. (95% CI)	25,8 (17,7; NR)	NR (21,5; NR)	1,58 (0,68; 3,67)	0,3057
2-letnie OS % (95%CI)	82 (61; 92)	94 (77; 98)	2,89 (0,56; 14,92)	Bd
Zgony, N (%)	5 (16)	2 (6)	-	-

Skróty: DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), EFS – czas wolny od zdarzeń (ang. event-free survival), HR – hazard względny (ang. hazard ratio), IRC – niezależny komitet oceniający (ang. independent review committee), NO – nie osiągnięto, ORR – całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival) PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid, SD – choroba stabilna (ang. stable disease), TTNLT – czas do kolejnego leczenia przeciwnowotworowego (ang. time to next antilymphoma treatment), Bd – brak danych

Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej (FL + MZL). Nie wyszczególniono wyników odnoszących się jedynie do subpopulacji pacjentów z MZL leczonych schematem R-LEN w ramach II i kolejnych linii leczenia.

Wyniki przedstawiono dla 176 pacjentów, leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem i 180 pacjentów, którzy otrzymali placebo plus rytuksymab. Spośród nich, 174 pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (99%) i 173, którzy otrzymywali placebo i rytuksymab (96%), doświadczyło działań niepożądanych dowolnego stopnia w ciągu 28 dni po ostatniej dawce.

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, które występowały częściej (różnica ≥ 10 p.p.) w przypadku R-LEN w porównaniu z PLC + R, obejmowały: neutropenię (58% vs 22%), zaparcia (26% vs 14%), leukopenię (20% vs 9%), niedokrwistość (16% vs 4%), trombocytopenię (15% vs 4%) i zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumor flare) (11% vs 1%). Więcej pacjentów, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (69%), miało co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia w porównaniu z placebo i rytuksymabem (32%). Zwiększone odsetki zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem wynikały głównie ze zwiększonej neutropenii 3. lub 4. stopnia (50% vs 13%) i leukopenii (7% vs 2%).

Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 3% pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu z 1% w grupie placebo i rytuksymabu. Czynniki wzrostu podano 36% pacjentów w grupie lenalidomidu i rytuksymabu w porównaniu do 12% w grupie placebo i rytuksymabu. Leczenie neutropenii polegało głównie na przerwaniu dawkowania i / lub zmniejszeniu dawki oraz podawaniu czynników wzrostu.

Neutropenię prowadzącą do przerwania leczenia lenalidomidem raportowano u pięciu pacjentów. Wszystkie przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem powróciły do stopnia 1. lub niższego, z medianą czasu 9,0 dni.

Badanie MAGNIFY

Skuteczność

Wyniki badania MAGNIFY przedstawione poniżej obejmują okres do daty odcięcia 5 marca 2021 roku i dotyczą fazy indukcji (bez randomizacji), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali skojarzoną terapię rytuksymabu z lenalidomidem (w dawce 20 mg). Okres obserwacji wyniósł 40,6 mies. (mediana follow-up). Dodatkowo 90% pacjentów, których wyniki przedstawiono poniżej otrzymywało już terapię rytuksymabem jako jedną z wcześniejszych linii leczenia.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w subpopulacji pacjentów z MZL. Mediana PFS w tej podgrupie wyniosła 41,2 miesiące, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi 39 miesięcy. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 64% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą u 39% pacjentów, a odpowiedź częściową u 25% chorych z MZL.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli.

Tabela 25. Skuteczność leczenia wśród pacjentów z MZL (badanie MAGNIFY).

Punkt końcowy	R-LEN n=76
Mediana PFS [95% CI]	41,2 [29,9; no]
Mediana DOR [95% CI]	39,0 [29,4; no]
ORR, N (%)	49 (64)
CR, N (%)	30 (39)
PR, N (%)	19 (25)

Skróty: LEN – lenalidomid, RTX – rytuksymab, no – nie osiągnięto, DOR – czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response), CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response), ORR – Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. overall response rate), PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival) PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response), R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid

Bezpieczeństwo

W odnalezionych publikacjach nie wyszczególniono osobnych wyników odnoszących się do subpopulacji pacjentów z MZL leczonych schematem R-LEN. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono zatem dla populacji chorych z FL stopnia 1-3a oraz MZL.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE) należały: zmęczenie (47% pacjentów), neutropenia (43%), biegunka (37%), nudności (30%) i zaparcia (30%). AE 3. lub 4. stopnia odnotowano u 69% pacjentów. AE stopnia 3/4 obserwowane u $\geq 5\%$ pacjentów obejmowały: neutropenię (37%) (u 10 pacjentów (3%) odnotowano gorączkę neutropeniczną), leukopenię (8%), trombocytopenię (6%), niedokrwistość (5%) i zmęczenie (5%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane obejmowały wysypkę plamisto-grudkową (dowolnego stopnia: 17% pacjentów, stopnia 3/4: 1%), reakcję związaną z infuzją (dowolnego stopnia: 12% pacjentów, stopnia 3/4: 1%), reakcję typu „tumour flare” (dowolnego stopnia: 4% pacjentów, stopień 3/4: 1%), gorączkę neutropeniczną (stopień 3/4: 3% pacjentów) i zespół rozpadu guza (dowolny stopień: 1% pacjentów, stopień 3/4: < 1%).

Najczęstszym powodem wycofania się z badania była progresja choroby. Neutropenia stanowiła najczęstsze AE prowadzące do przerwania terapii lenalidomidem (6% pacjentów) lub rytuksymabem (3% pacjentów). Jako najczęstsze AE prowadzące do zmiany/przerwania dawkowania LEN lub RTX wskazano odpowiednio neutropenię (32% pacjentów) oraz reakcję związaną z podaniem RTX (8% pacjentów).

Badanie Kiesewetter 2017

Leczenie schematem R-LEN wykazało ORR na poziomie 80% (37/46; 95% CI, 69-92) z medianą czasu do najlepszej odpowiedzi wynoszącą 3,6 miesiąca. U 54% pacjentów (25/46; 95% CI, 40-69) osiągnięto całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), u 26% (12/46; 95% CI, 13-39) częściową odpowiedź na leczenie (PR), natomiast u 17% (8/46; 95% CI, 6-28) zaobserwowano stabilny przebieg choroby. U jednego pacjenta z chłoniakiem MALT żołądka, pomimo leczenia stwierdzono postęp choroby. Neutropenia 3. stopnia wystąpiła u 15% pacjentów, anemia 3. stopnia u 2% pacjentów, leukopenia 3. stopnia u 4%, natomiast neutropenie 4. stopnia u 4% pacjentów.

Badanie Sacchi 2016

Spośród 39 pacjentów u 21 osiągnięto odpowiedź całkowitą CR, niepotwierdzoną odpowiedź całkowitą CRu lub odpowiedź częściową PR. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie wyniósł (ORR) 54% (95% CI: 37-70). Wskaźnik kontroli nowotworu (TCR, definiowany jako stosunek liczby pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej stabilną chorobę (SD) w stosunku do wszystkich pacjentów) wyniósł 72% (95% CI: 55-85). U 7 pacjentów (18%) (95% CI: 7-34) osiągnięto odpowiedź całkowitą, a u 6 pacjentów (15%) (95% CI: 6-30) wykazano progresję choroby. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy (zakres od 6 do 73 miesięcy) odnotowano 14 (36%) zgonów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące (95% CI: 11-39).

Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenia (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

Badanie Kiesewetter 2019 – RWE z badania Kiesewetter 2017

W badaniu praktyki klinicznej (real-world data) Kiesewetter 2019 przedstawiono wyniki follow-up badania II fazy Kiesewetter 2017. Retrospektywnie przeanalizowano dane dotyczące 50 pacjentów z chłoniakiem pozawęzłowym typu MALT leczonych terapiami z zastosowaniem lenalidomidu w Uniwersyteckim Szpitalu w Wiedniu w latach 2009-2019.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 67 lat, a większość stanowiły kobiety (62%). Terapie obejmowały podawanie lenalidomidu w monoterapii (16 pacjentów) lub w skojarzeniu z rytuksymabem (34 pacjentów). Terapia skojarzona

R-LEN podawana była przez maksymalnie 8 cykli (4-tygodniowych) w dawce LEN 20 mg dziennie przez pierwsze 21 dni cyklu oraz rytuksymabu w dawce 375 mg/m² p.c. w 1. dniu cyklu. Mediana follow-up badania wyniosła 68 miesięcy. Oceniano odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów radiologicznych lub histologicznych GELA w zależności od pierwotnej lokalizacji chłoniaka.

Wyniki przedstawiono jedynie dla całości populacji. Odsetek pacjentów z ogólną odpowiedzią na leczenie (ORR) wyniósł 74%. Całkowitą remisję choroby (CR) odnotowano u 54% pacjentów, a częściową remisję (PR) u 24% chorych. U 20% pacjentów stwierdzono stabilizację choroby (SD), a progresję choroby u 6% pacjentów.

U czterech pacjentów (8%) odnotowano poprawę stanu zdrowia, w tym u trzech pacjentów z PR wystąpiła całkowita remisja (CR), a u jednego nastąpiła konwersja z SD na PR po 11 miesiącach leczenia.

Odsetek pacjentów z pięcioletnim przeżyciem całkowitym (OS) wyniósł 92%. Łącznie u 46% (23/50) pacjentów doszło do nawrotu choroby z oszacowaną medianą PFS wynoszącą 72,3 miesiąca (95%CI: 48,7-95,9 mies.). Mediana czasu do nawrotu choroby u pacjentów z progresją choroby wyniosła 26,1 miesiąca. U pacjentów z pozażołądkowym pierwotnym umiejscowieniem chłoniaka odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas PFS niż u pacjentów z chłoniakiem pochodzenia żołądkowego (p = 0,039).

8.1.3. Chłoniak z komórek płaszczca

8.1.3.1. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono następujące badania prospektywne:

- **MAGNIFY** – obecnie trwające, wieloośrodkowe, otwarte (faza leczenia indukcyjnego), badanie fazy IIIb, oceniające skuteczność leczenia lenalidomidem skojarzeniu z rytuksymabem w populacji chorych na chłoniaka nieziarniczego w tym chłoniaka z komórek płaszczca, z nawrotem lub opornością na leczenie (Sharman 2021 – okresowa analiza wyników leczenia indukcyjnego pacjentów z MCL w formie abstraktu);
- **Wang 2012/2015** – jednoramienne badanie II fazy oceniające skuteczność leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczca (Wang 2012 – publikacja pełnotekstowa, Wang 2015 – aktualizacja wyników w formie abstraktu)
- **Chong 2015/Gupta 2021** – jednoramienne badanie II fazy oceniające skuteczność leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z chłoniakami indolentnymi oraz z chłoniakiem komórek płaszczca, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia rytuksymabem (Chong 2015 – publikacja pełnotekstowa, Gupta 2021 – aktualizacja/dodatkowa analiza wyników w formie abstraktu).

Zgodnie z zakresem zlecenia MZ, prezentację wyników z badań Chong 2015/Gupta 2021 oraz Magnify ograniczono do subpopulacji pacjentów z MCL. Przy czym, w przypadku badania Chong 2015 ze względu na brak odrębnego raportowania danych, wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej badania.

Dodatkowo, do przeglądu włączono badanie obserwacyjne Wang 2017 (MCL-004), którego celem była ocena efektywności klinicznej lenalidomidu w monoterapii lub w skojarzeniu w populacji pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót/progresja po zastosowaniu ibrutynibu lub nietolerancja na ibrutynib. W przedmiotowym opracowaniu przedstawiono wyniki dla pacjentów stosujących leczenie LEN w skojarzeniu z rytuksymabem.

Charakterystykę badań dotyczących skuteczności eksperymentalnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla wskazania oporny/nawrotowy chłoniak z komórek płaszczca.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Magnify Wyniki dla fazy indukcyjnej Abstrakt konferencyjny: Sharman 2021, dane z rejestru clinicaltrials.gov	Badanie kliniczne fazy IIIb, wieloośrodkowe, otwarte – faza indukcyjnej; randomizowane – faza podtrzymująca Faza indukcyjnej (12 cykli przy 28-dniowym cyklu): LEN doustnie 20 mg dziennie w dniach od 1. do 21., co 28 dni; rytuksymab dożylnie 375 mg/m ² w	Kryteria włączenia (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy (stopnia 1., 2., 3A lub 3B), chłoniak strefy brzeżnej lub chłoniak z komórek płaszczca; • Oporność na leczenie, nawrót lub progresja choroby; • ≥ 1 leczenie systemowe; 	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji – PFS Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite – OS; • Obiektywna odpowiedź na leczenie – ORR;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p>1., 8., 15., 22. dniach cyklu (cykl 1), następnie w dniu 1. (cykle 3, 5, 7, 9, 11).</p> <p><u>Faza podtrzymująca</u> (randomizacja): <u>Grupa kontrolna:</u> R-LEN</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> RTX</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u> 31,7 mies. (zakres: 0,6-79,6), data odcięcia danych 28.08.2020 r.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG <2 <p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologiczne rozpoznanie chłoniaka innego niż chłoniak grudkowy lub chłoniak strefy brzeżnej; • Stan medyczny wymagający stosowania kortykosteroidów; • Stosowanie kortykosteroidów w tygodniu poprzedzającym rozpoczęcie leczenia w ramach badania (z wyjątkiem dawek odpowiadających < 20 mg prednizonu na dobę). <p><u>Liczba pacjentów:</u> - podgrupa pacjentów z MCL:76</p> <p><u>Liczba poprzednich linii leczenia (mediana):</u> 2 (zakres 1-8).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie – TTR; • Czas trwania odpowiedzi na leczenie – DOR; • Bezpieczeństwo.
<p>Wang 2012/2015</p> <p><u>publikacje:</u> Wang 2012, Wang 2015* (aktualizacja wyników)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p><u>Badanie 1 i 2 fazy, jednoramienne, otwarte</u></p> <p>Celem 1 fazy badania było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki lenalidomidu (ang. MTD – maximum tolerated dose) stosowanej w schemacie RTX (eskalacja dobowej dawki LEN w ramach czterech kolejnych kohort: 10, 15, 20, 25 mg).</p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania LEN w maksymalnej tolerowanej dawce określonej w I fazie badania w terapii złożonej z RTX przeprowadzono w ramach 2. fazy badania.</p> <p><u>Grupa badana:</u> LEN 20 mg doustnie (dawka MTD), raz dziennie przez 21 pierwszych dni (od dnia 1. do 21.) 28-dniowego cyklu oraz RTX raz na tydzień 375 mg/m² dożylnie przez 4 tygodnie podczas 1. cyklu</p> <p>Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, kwalifikacji do przeszczepu komórek macierzystych lub wystąpienia toksyczności.</p> <p><u>Czas obserwacji (mediana):</u> 23,1 mies. (zakres: 15,6-54,2) – Wang 2012</p> <p><u>Czas obserwacji (mediana):</u> 24,7 mies. (zakres 1,2-96,1) – Wang 2015</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony MCL z udokumentowaną nadekspresją cykliny D1 lub ekspresją antygenu CD20; • ≥ 4 wcześniejszych schematów leczenia MCL; • Stan sprawności ECOG ≤ 2; • Brak stosowania leczenia przez okres 1 mies. przed rozpoczęciem badania; • Wiek ≥ 18 lat. <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> nie podano</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 1 faza badania: 14 2 faza badania: - 44 (w tym 6 pacjentów uwzględnionych w ramach fazy I) – Wang 2012 - 46 – Wang 2015</p> <p><u>Liczba poprzednich linii leczenia (mediana):</u> 2 (zakres 1-4).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – ORR (odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR)); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite – OS; • Przeżycie wolne od progresji – PFS; • Bezpieczeństwo.
<p>Chong 2015/Gupta 2021</p> <p><i>Chong 2015, Gupta 2021* (dodatkowa analiza wyników)</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation</p>	<p><u>Badanie 2 fazy, jednoramienne, jednoosrodkowe, prospektywne, otwarte</u></p> <p><u>Grupa badana:</u> LEN 10 mg doustnie raz dziennie przez 8 tygodni (dwa 28-dniowe cykle), następnie RTX raz na tydzień 375 mg/m² dożylnie przez 4 tygodnie. Leczenie LEN kontynuowano równolegle oraz po zakończeniu podawania RTX, do czasu wystąpienia progresji choroby.</p> <p><u>Okres obserwacji (mediana):</u> - 39,2 mies. (Chong 2015) - 10,5 lat (Gupta 2021, dodatkowa analiza/aktualizacja wyników)</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzony chłoniak grudkowy (FL), chłoniak strefy brzeżnej (MZL), chłoniak limfoplazmocytowy, chłoniak z małych limfocytów (SLL) lub chłoniak z komórek płaszczą (MCL); • Opomóż na leczenie rytuksymabem (brak odpowiedzi na leczenie RTX w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub progresja choroby w ciągu 6 miesięcy od podania RTX w monoterapii lub w skojarzeniu); • Stwierdzona progresja choroby. <p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie lenalidomidem; • Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym; • Aktywna infekcja. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – ORR (ocena po 12 tyg. od 1. podania R-LEN); <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie wolne od progresji – PFS (ocena wg niezależnej komisji centralnej); • Przeżycie całkowite – OS; • Czas trwania odpowiedzi na leczenie – DOR; • Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Liczba poprzednich linii leczenia</u> (mediana): 3 (zakres: 1-7)</p> <p><u>Liczba pacjentów (ogółem)</u>: 50</p> <p>- analizę wyników po terapii R-LEN przeprowadzono dla 43 pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MCL: 11 • MZL, SLL: 6 • FL: 26 	
Badania obserwacyjne			
<p>Wang 2017</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: Celgene Corporation</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte</p> <p><u>Grupa badana</u>[^]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-LEN • LEN w monoterapii • LEN + inne skojarzenia <p><u>Okres obserwacji</u>: nie podano</p> <p>Do badania włączano pacjentów leczonych lenalidomidem od marca 2009 do kwietnia 2016</p> <p>Data odcięcia danych: 1.11.2016</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony MCL; • Co najmniej jedno wcześniejsze podanie rytuksymabu w monoterapii lub w skojarzeniu; • niepowodzenie terapii brutyn bem (nawrót lub progresja choroby, wystąpienie oporności lub nietolerancji leczenia); • Wiek \geq 18 lat. <p><u>Kryteria wyłączenia</u>: nie podano</p> <p><u>Liczba poprzednich linii leczenia</u> (mediana): 3 (zakres: 2-8) – podgrupa R-LEN</p> <p><u>Liczba pacjentów (ogółem)</u>: 58</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-LEN: 11 • LEN w monoterapii: 13 • LEN + inne skojarzenia: 34 	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik odpowiedzi na leczenie – ORR (odpowiedź całkowita (CR) lub częściowa (PR)); <p><u>Pozostałe (wybrane)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania odpowiedzi na leczenie – DOR; • Bezpieczeństwo.

*abstrakt konferencyjny

[^]nie podano szczegółowych schematów dawkowania.

Skróty: LEN – lenalidomid; RTX – rytuksymab; MTD (ang. MTD – maximum tolerated dose) – maksymalna tolerowana dawka; PFS (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite; ORR (ang. overall response rate) – wskaźnik odpowiedzi na leczenie, ogółem; DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; MCL – chłoniak z komórek płaszczka; MZL – chłoniak z komórek strefy brzeżnej; FL – chłoniak grudkowy, R-LEN – schemat rytuksymab + lenalidomid

8.1.3.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie Magnify – wyniki dla subpopulacji pacjentów z MCL (mediana okresu obserwacji 31,7 mies.)

W ramach okresowej analizy wyników (ang. interim analysis, data odcięcia danych 08.2020 r.) mediana PFS w podgrupie pacjentów z MCL wyniosła 28,0 miesięcy (95%CI: 8,6; 34,3). Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 12 miesiącach wyniósł 57%.

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 37/73 (51%) pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą oraz częściową odpowiednio u 25/73 (34%) i 12/73 (16%) pacjentów. Medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie oszacowano na 31,6 miesięcy (95% CI: 25,6; NR), a mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenia wyniosła 2,8 miesięcy (95% CI: 2,4; 11,0).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii należały: neutropenia (51%), zmęczenie (44%), biegunka (32%), zaparcie (28%), kaszel (28%), duszność (26%) oraz nudności (26%). Neutropenię 3. lub 4. stopnia raportowano u 46% pacjentów. Pozostałe zdarzenia 3. lub 4. stopnia obserwowano u mniej niż 11% pacjentów.

Tabela 27. Skuteczność schematu LEN + RTX w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka – badanie Magnify, na podstawie abstraktu Sharman 2021

Punkt końcowy	Badanie Magnify (N=73)
Okres obserwacji (mediana), mies.	31,7 (zakres: 0,6-79,6)
ORR, n (%)	37 (51%)
CR, n (%)	25 (34%)
PR, n (%)	12 (16%)

Punkt końcowy	Badanie Magnify (N=73)
SD, n (%)	Bd
PD/zgon, n (%)	Bd
PFS, mediana, mies.(95% CI)	28,0 (8,6; 34,3)
OS, mediana, mies. (95% CI)	Bd
DOR, mediana, mies. (95% CI)	31,6 (25,6; NR)
TTR, mediana, mies. (95% CI)	2,8 (2,4; 11,0).
Wskaźnik 12. mies. OS/PFS, mies. (%)	Bd/57%
Wskaźnik 24. mies. OS/PFS, mies. (%)	Bd
Wskaźnik 5-letniego OS/PFS, mies. (%)	Bd

Skróty: TTR (ang. time to respnse) – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; PFS (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; OS (nag. overall survival) – przeżycie całkowite; ORR (ang. overall response rate) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; Bd – brak danych.

Wang 2012/2015

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono na podstawie abstraktu Wang 2015, w którym zaprezentowano zaktualizowaną analizę wyników badania Wang 2012 (N=46, mediana okresu obserwacji: 24,7 mies.¹⁹).

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 26/46 (56,5%) pacjentów włączonych do II fazy badania (pierwszorzędowy punkt końcowy). Całkowitą, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby obserwowano odpowiednio u 16/46 (34,8%), 10/46 (21,7%) i 10/46 (21,7%) pacjentów. U 10/46 (20%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 10,9; nie osiągnięto). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,8 mies. (zakres: 1,6-7,7 mies.), a mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 2.

Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 mies. (95%CI: 16,8; 33,7), a mediana czasu do progresji choroby 14,1 mies. (95% CI: 8,2; 26,7). Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach, 2 i 5 latach terapii wyniósł odpowiednio 82,6%, 52,2% and 26,1%. Wskaźnik 12 mies. i 24. mies. PFS oszacowano na poziomie odpowiednio 53,1% oraz 39,9%.

W ramach dodatkowej analizy wykazano, iż u pacjentów z niższym poziomem ekspresji antygenu Ki-67 w momencie rozpoczęcia badania (< 50%) oraz mniejszą liczbą uprzednio stosowanych linii leczenia (< 2) raportowano IS dłuższe OS (HR=0,267 (95%CI: 0,110; 0,648), p=0,003; HR=0,363, (95% CI: 0,147; 0,896), p=0,028) i PFS (HR=0,242, (95% CI: 0,070; 0,715), p=0,012; HR=0,245, (95% CI: 0,071; 0,841), p=0,025).

Tabela 28. Skuteczność schematu R-LEN w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka – na podstawie Wang 2012/2015

Punkt końcowy	Wang 2012/2015	
	Wang 2012 (N=44)	Wang 2015 (N=46)
Okres obserwacji (mediana), mies.	23,1 (15,6-54,2)	24,7 (1,2-96,1)
ORR, n (%)	25 (57%)	26 (57%)
CR, n (%)	16 (36%)	16 (35%)
PR, n (%)	9 (20%)	10 (22%)
SD, n (%)	10 (23%)	10 (22%)
PD/zgon, n (%)	9 (20%)	10 (22%)
PFS, mediana, mies. (95% CI)	11,1 (8,3; 24,9)	14,1 (8,2; 26,7)
OS, mediana, mies. (95% CI)	24,3 (19,8; NR)	24,6 (16,8; 33,7)
DOR, mediana, mies. (95% CI)	18,9 (17,0; NR)	20,9 (10,9; NR)
TTR, mediana, mies. (95% CI)	2 (2; 8)	1,8 (1,6; 7,7).
Wskaźnik 12. mies. OS/PFS, mies. (%)	Bd	26,1/ 53,1
Wskaźnik 24. mies. OS/PFS, mies. (%)	Bd	52,2/ 39,9

¹⁹ Wyniki dotyczące skuteczności raportowane w publikacji pełnotekstowej Wang 2012 przedstawiono w Tabeli 28.

Punkt końcowy	Wang 2012/2015	
	Wang 2012 (N=44)	Wang 2015 (N=46)
Wskaźnik 5-letniego OS/PFS, mies. (%)	Bd	82,6/ Bd

Skróty: TTR (ang. time to respnse) – czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; PFS (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; OS (nag. overall survival) – przeżycie całkowite; ORR (ang. overall response rate) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; Bd – brak danych.

Ze względu na brak raportowania w abstrakcie Wang 2015 danych dotyczących oceny bezpieczeństwa, poniżej przedstawiono wyniki z pełnotekstowej publikacji Wang 2012 (N=44, mediana okresu obserwacji: 23,1 mies.).

Maksymalną tolerowaną dawkę lenalidomidu w terapii złożonej z rytuksymabem określono na poziomie 20 mg. Odnotowano 1 zgon pacjenta podczas terapii LEN w dawce 25 mg w ramach I fazy badania, który uznano za potencjalnie związany z zastosowanym leczeniem. Jako przyczynę wskazano infekcję 4. stopnia (bez neutropenii).

W grupie pacjentów zakwalifikowanych do II fazy badania (N=44), w ramach toksyczności hematologicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano neutropenię (29 pacjentów), limfopenię (16 pacjentów), leukopenię (13 pacjentów) oraz małopłytkowość (10 pacjentów). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2 pacjentów.

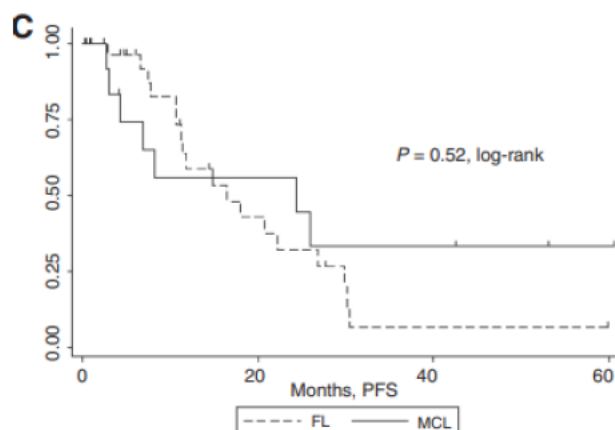
Zdarzenia niehematologiczne stopnia 3.–4. obejmowały: zmęczenie, neuropatię, kaszel, ataksję, ból brzucha, ból kończyn, wysięk opłucnowy, zakażenie bez neutropenii, wysypkę, ból mięśni, hiperurykemię, hiperkalcemię, hipofosfatemię, hiperglikemię, hiperkaliemię, obrzęk twarzy, zakrzepicę lub chorobę zakrzepowo-zatorową.

U 23/44 (52%) pacjentów odnotowano konieczność co najmniej jednokrotnej redukcji dawki lub przerwania dawkowania z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym z powodu wystąpienia: neutropenii (23 (53%) pacjentów) oraz trombocytopenii (4 (9%) pacjentów).

Chong 2015/Gupta 2021 – wyniki dla subpopulacji pacjentów z MCL opornym na leczenie rytuksymabem (mediana okresu obserwacji 39,2 mies)

Zgodnie wynikami raportowanymi w publikacji Chong 2015 (mediana okresu obserwacji 39,2 mies.), mediana PFS w podgrupie pacjentów z MCL wyniosła 24,4 miesiące. Brak IS różnic wykazano w ramach porównawczej analizy wyników PFS uzyskanych po terapii R-LEN oraz wyników PFS oszacowanych dla wcześniej stosowanego schematu rytuksymabu, przy którym wystąpiła oporność na leczenie ($p=0,52$).

Szczegółowy przebieg krzywych Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji – Chong 2015 (mediana okresu obserwacji 39,2 mies.)

Wskaźnik ORR wyniósł 6/11 (55%) po zakończeniu terapii R-LEN. U wszystkich 6. pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenia wyniosła 22,1 miesiąca.

Zaktualizowane wyniki badania Chong 2015 raportowano w abstrakcie Gupta 2021. Dla okresu obserwacji wynoszącego 10,5 roku (mediana), 1 pacjent z MCL pozostawał w całkowitej remisji (CR). Wskaźnik 5- i 10-letniego przeżycia oszacowano na poziomie odpowiednio 50% oraz 36%. Natomiast wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 5-ciu i 10-ciu latach terapii wyniósł 25%.

Tabela 29. Skuteczność schematu R-LEN w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, opornym na leczenie rytuksymabem – na podstawie Chong 2012 i Gupta 2021

Punkt końcowy	Chong 2015/Gupta 2021 (N=11)
ORR, n (%)	6 (55%)
CR, n (%)	6 (55%)/1 (9%)*
PR, n (%)	0
PD, n (%)	Bd
DOR, mediana (mies.)	22,1
PFS, mediana (mies.)	22,4
5-letnie OS	50%*
10-letnie OS	36%*
5-letnie PFS	25%*
10-letnie PFS	25%*

*wyniki na podstawie abstraktu Gupta 2021 (dodatkowa analiza wyników po 10 latach obserwacji)

Skróty: PFS (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite; DOR – czas trwania odpowiedzi; ORR (ang. overall response rate) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; CR (ang. complete response) – odpowiedź całkowita; PR (ang. partial response) – odpowiedź częściowa; PD (ang. progressive disease) – progresja choroby.

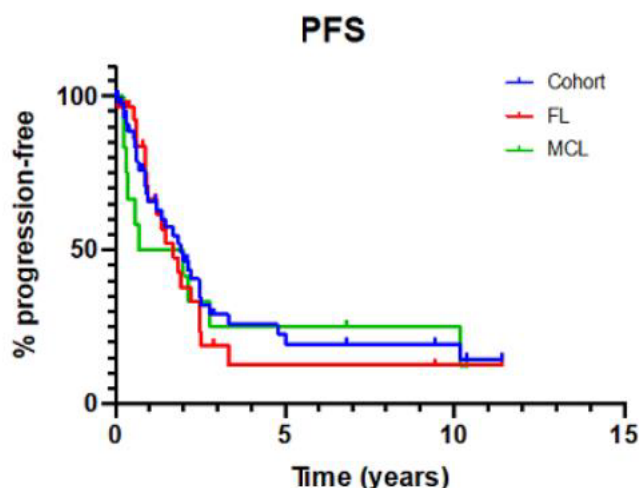


Figure 1:
Progression free survival (PFS) for the entire cohort and for patients with follicular (FL) and mantle cell (MCL) lymphoma.

Rysunek 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji – Gupta 2021 (mediana okresu obserwacji 10,5 roku)

Bezpieczeństwo analizowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania (populacja ogólna tj. FL, MCL + MZL + SLL, N=50). Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74%), zmęczenie (62%), neutropenia 3.-4. stopnia (34%), wysypka (26%), zaostrzenie wcześniej istniejących neuropatii obwodowych (20%) i bóle mięśni (18%).

Jako najczęstsze zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia wymagające redukcji dawki wskazano neutropenię (n = 6, 12%) i reakcję typu „tumour flare” (n = 3, 6%).

U 9 pacjentów zdarzenia niepożądane doprowadziły do wycofania się z badania. Mediana czasu do przerwania terapii w wyniku wystąpienia toksyczności wyniosła 4,9 miesiąca (zakres 0,3–25, 7) od czasu rozpoczęcia terapii lenalidomidem. Jako przyczyny przerwania leczenia wskazano wysypkę 3.-4. stopnia (n = 2), ból brzucha 2. stopnia (n = 1) i trombocytopenia 3.-4. stopnia (n = 2) oraz przewlekłą biegunkę (n=1). Dodatkowo po rozpoczęciu badania u 2 pacjentów zdiagnozowano zatorowość płucną. U 1 pacjenta wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego prowadzące do zgonu.

U 5 (10%) pacjentów odnotowano rozwój nowotworów wtórnych (mediana 15,5 miesiąca (zakres: 0,8-50,5) od rozpoczęcia podania lenalidomidu), w tym 2 nowotwory hematologiczne (ostra białaczka szpikowa, ostra

białaczka limfoblastyczna) i 3 nowotwory lite (nie drobnokomórkowy rak płuca, rak nerkowokomórkowy, rak prostaty).

Wang 2017 (wyniki dla podgrupy pacjentów z MCL stosujących schemat R-LEN)

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 3/11 (27%) pacjentów (pierwszorzędowy punkt końcowy). Całkowitą, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby obserwowano odpowiednio u 1/11 (9%), 2/11 (18%) i 1/11 (9%), pacjentów. U 3/11 (27%) wystąpiła progresja lub nawrót choroby. Dla 4/11 pacjentów zaraportowano brak danych dotyczących odpowiedzi na leczenie lub nieznany wynik oceny. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie²⁰ wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 10,9; nie osiągnięto).

Tabela 30. Skuteczność schematu R-LEN w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą, po niepowodzeniu leczenia ibrutinibem – na podstawie Wang 2017

Punkt końcowy	Wang 2017 (N=11)
ORR, n (%)	3 (27%)
CR, n (%)	1 (9%)
PR, n (%)	1 (9%)
PD, n (%)	3 (27%)
Brak danych/nieznany wynik oceny, n (%)	3 (27%)
DOR, mediana (mies.)	20 (95% CI: 10,9; nie osiągnięto)

Skróty: PFS (ang. progression-free survival) – przeżycie wolne od progresji; OS (ang. overall survival) – przeżycie całkowite; DOR – czas trwania odpowiedzi; ORR (ang. overall response rate) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; DOR (ang. duration of response) – czas trwania odpowiedzi na leczenie; CR (ang. complete response) – odpowiedź całkowita; PR (ang. partial response) – odpowiedź częściowa; PD (ang. progressive disease) – progresja choroby.

Mediana czasu trwania leczenia R-LEN wyniosła 8,3 tygodni (zakres: 0,1-35,9), a mediana otrzymanych cykli leczenia wyniosła 2 (zakres 1-9). Jako najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupie pacjentów leczonych R-LEN wskazano anemię (3/11, 27% pacjentów), pancytopenię (3/11, 27%), zmęczenie (4/11, 36%) oraz duszność (3/11, 27%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 4/11 (36%) pacjentów z MCL. Leczenie z powodu wystąpienia AE przerwano w 2/11 (18%) pacjentów.

Ograniczenia analizy:

- Brak badań z aktywną grupą kontrolną;
- Badanie Magnify (badanie kliniczne III fazy) jest badaniem obecnie trwającym. W ramach przedmiotowej AKL, wyniki przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego, w którym raportowano dane z okresowej analizy wyników leczenia indukcyjnego z zastosowaniem R-LEN. Brak jest publikacji pełnotekstowych dotyczących metodologii i wyników badania Magnify. Ponadto, faza indukcyjna stanowiła otwartą część próby;
- Prospektywne badania II fazy włączone do analizy stanowią otwarte próby bez grupy kontrolnej o stosunkowo niewielkiej liczbie pacjentów z MCL (n=44 – Wang 2012; n=11 – Chong 2015);
- U 27 z 50 pacjentów włączonych do badania Chong 2015, lenalidomid podawano w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu. Jednocześnie brak jest informacji na temat liczby pacjentów stosujących powyższy schemat w podgrupie pacjentów z MCL;
- Brak szczegółowego opisu metodologii w badaniu Chong 2015, w tym brak informacji na temat metod oszacowania PFS dla wcześniej stosowanych schematów rytuksymabu;
- Mała liczebność badania oraz retrospektywny charakter obserwacyjnego Wang 2017.

8.1.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

8.1.4.1. Opis badań włączonych do analizy

Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem był oceniany w Agencji w ramach TLI w 2022 r., uzyskując pozytywną ocenę, zdecydowano, iż analiza kliniczna w niniejszym opracowaniu będzie stanowiła aktualizację i podsumowanie danych klinicznych przedstawionych w opracowaniu nr 15/2022,

²⁰ DOR zdefiniowano jako czas od początku uzyskania odpowiedzi na leczenie (≥PR) do nawrotu choroby, progresji choroby lub śmierci

stanowiącym załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa TAF+LEN w populacji z nawrotowym/ opornym na leczenie DLBCL włączono publikację:

- Cordoba 2022 – przegląd systematyczny, w którym z zastosowaniem metodyki umożliwiającej porównanie pośrednie z dostosowaniem dokonano porównania TAF+LEN vs POLA-RB, R-B i R-GemOx;

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano również badanie L-MIND – jednoramienne badanie typu otwartego, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem w monoterapii (badanie rejestracyjne Minjuvi) oraz badanie RE-MIND2 – retrospektywne porównanie wyników badania L-MIND z dopasowaną kohortą pacjentów leczonych zgodnie z wytycznymi NCCN/ESMO (POLA-RB, R-B, CAR-T). Powyższe badania zostały przedstawione w raporcie dla produktu Minjuvi, stąd w niniejszym raporcie przedstawiono ich założenia i wyniki w sposób skrótowy. Wyniki badania L-MIND uzupełniono jednocześnie o wyniki abstraktu konferencyjnego Duell 2022, w którym przedstawiono dane dla okresu obserwacji wynoszącego przynajmniej 2 lata i punktu odcięcia danych 15 lutego 2022 r.

Nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie TAF+LEN z komparatorami dodatkowymi.

Charakterystykę włączonego przeglądu systematycznego zaprezentowano poniżej.

Tabela 31. Charakterystyka i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego dot. skuteczności tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem

Źródło	Metodyka
Oporny/ nawrotowych chłoniak rozlany z dużych komórek B	
<p>Cordoba 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Incyte Biosciences International Sàrl <u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów</p>	<p>Metodyka: Przegląd systematyczny literatury i porównanie pośrednie z dopasowaniem (ang. matching adjusted indirect comparison – MAIC) Cel opracowania: Ocena skuteczność tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN) w porównaniu z komparatorami. Przeszukane bazy: EMBASE, PubMed, i Cochrane Library, strony agencji HTA, strony konferencji (publikacje opublikowane od 2011 i abstrakty od 2016 do daty wyszukiwania, tj. 3-7 lutego 2021 r.) Dla TAF + LEN wykorzystano dane zanonimizowane pacjentów z badania L-MIND Kryteria selekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie stosowane zgodnie z wytycznymi NCCN i ESMO (wstępnie jako komparatory zidentyfikowano: POLA-RB, R-GemOx, Axi-cel, tisagenlecleucel, rytuksymab + lenalidomid (R-LEN), monoterapię LEN, monoterapię z zastosowaniem piksantronu). • badania prospektywne • zgodność definicji punktów końcowych z badaniem L-MIND <p>Ostatecznie w analizie przedstawiono wyniki porównania ze schematami zawierającymi rytuksymab, dla których ≥ 1 badanie spełniało kryteria włączenia do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polatuzumabem wedotyny + bendamustyna + rytuksymab (POLA + BP) • bendamustyną + rytuksymab (R-B) • gemcytabiną + oksalipaltyna + rytuksymab (R-GemOx) <p>Dane z poziomu pacjenta z badania L-MIND zostały zważone tak, aby odpowiadały dystrybucji czynników prognostycznych i modyfikujących wyniki w badaniach dla komparatorów.</p> <p>Oceniane punkty końcowe: Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i całkowitych odpowiedzi (CRR).</p> <p>Włączone badania: TAF + LEN -1 badanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • L-MIND – wieloośrodkowej, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy 2, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TAF + LEN z kontynuacją TAF w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych (ang. stem cell transplantation (SCT), którzy otrzymali ≥ 1, lecz nie więcej niż 3 wcześniejsze terapie, w tym ≥ 1 terapię anty-CD20 (np.: rytuksymab) (N=80) – wykorzystano dane indywidualnych pacjentów dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,7 mies. (data odcięcia danych – październik 2020). (Dawkowanie leków: TAF (12 mg/kg) dożylnie i LEN doustnie (25 mg/ dzień) przez max 12 cykli (28 dni każdy) – pacjenci z odpowiedzią całkowitą, częściową lub chorobą stabilną kontynuowali TAF w monoterapii do progresji choroby.

Źródło	Metodyka
	<p>POLA-RB vs R-B</p> <ul style="list-style-type: none"> Sehn 2018, 2019, 2020 – wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu POLA-RB vs R-B w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do SCT, którzy otrzymali ≥ 1 wcześniejszą terapię (N=80; POLA-RB n=40; R-B n=40) (Dawkowanie leków: POLA (1,8 mg/kg w 2. dniu 1. Cyklu i 1 dnia cyklu w kolejnych cyklach) dożylnie, BEN doustnie (90 mg/m² w 2 i 3 dniu 1 cyklu oraz w 1. i 2. Dniu każdego kolejnego cyklu) oraz RTX (375 mg/ m² 1 dnia cyklu) lub BEN +RTX w dawkach opisanych powyżej przez max 6 cykli (21 dni każdy). Mediana okresu obserwacji 30 mies. <p>R-B</p> <ul style="list-style-type: none"> Ohmachi 2013 – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu R-B w populacji pacjentów od 20 do 75 r.ż. z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do SCT, którzy otrzymali ≥ 1 do 3 wcześniejszych terapii (N=59) (Dawkowanie leków: BEN doustnie (120 mg/m² w 2. i 3. dniu cyklu) oraz RTX (375 mg/ m² 1 dnia cyklu) przez max 6 cykli (21 dni każdy). Mediana okresu obserwacji 4,7 mies. Vacirca 2013 – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu R-B w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do SCT, którzy otrzymali ≥ 1 wcześniejszą terapię (N=59) (Dawkowanie leków: BEN doustnie (120 mg/m² w 2. i 3. dniu cyklu) oraz RTX (375 mg/ m² 1 dnia cyklu) przez max 6 cykli (21 dni każdy). Mediana okresu obserwacji – nie podano. <p>R-GemOx</p> <ul style="list-style-type: none"> Mounier 2013 – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu R-GEMOX w populacji pacjentów od 18 do 75 r.ż. z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, którzy otrzymali ≥ 1 do 2 wcześniejszych terapii (nie włączano pacjentów leczonych wcześniej rytuksymabem) (N=49) (Dawkowanie leków: Gem (1000 mg/m² w 2. dniu cyklu), Ox (100 mg/m² w 2. dniu cyklu) oraz RTX (375 mg/ m² 1. dnia cyklu) przez 4 cykle trwające 15 dni. Mediana okresu obserwacji 65 mies.

8.1.4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Cordoba 2022

W niniejszym opracowaniu zaprezentowano jedynie wyniki dla porównania POLA-RB i R-GemOx, ze względu na fakt, iż najnowsze wytyczne nie wskazują na możliwość zastosowania u pacjentów skojarzenia R-B.

- TAFA + LEN vs POLA-RB

W przypadku punktów końcowych – OS i PFS, na podstawie wykresów hazardów zdecydowano się na przeprowadzenie analizy w podziale na okresy do 4-miesiący i po 4 miesiącach obserwacji. W wyniku analizy zaobserwowano IS różnicę na korzyść TAFA + LEN vs POLA-RB w zakresie OS po 4 mies. obserwacji (HR=0,41, 95%CI: 0,19; 0,90, p=0,026). Natomiast nie zaobserwowano IS różnic w okresie do 4 mies. (HR=1,82, 95%CI; 0,58; 5,65, p=0,302).

Dla parametru PFS nie zaobserwowano IS różnic bez względu na analizowany okres. W publikacji przeprowadzono również analizę wrażliwości dla okresów 3,9 i 11 mies. Wyniki były zgodne z uzyskanymi dla podziału 4 miesięcznego (dane nieprzedstawione w tabeli).

Analiza danych z dostosowaniem populacji wiązała się z istotnie statystycznie dłuższym czasem trwania odpowiedzi w przypadku stosowania TAFA + LEN vs POLA-RB (HR=0,34, 95%CI 0,12; 0,98).

Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie oceny parametrów ORR i CRR.

Analiza wrażliwości oparta na dwóch alternatywnych modelach dopasowania wykazała ilościowo zbliżone wyniki do wariantu podstawowego analizy, jednak nie były istotne statystycznie.

Tabela 32. Porównanie TAFA + LEN vs POLA-RB

Punkty końcowe		Analiza bez dopasowania HR/OR (95%CI), p	Analiza z dopasowaniem HR/OR (95%CI), p
OS	Do 4 mies.	HR=1,08 (0,38; 3,09), 0,886	HR=1,82 (0,58; 5,65), 0,302
	Po 4 mies.	HR=0,48 (0,27; 0,86), 0,013	HR=0,41 (0,19; 0,90), 0,026
PFS-IRC	Do 4 mies.	HR=0,98 (0,50; 1,95), 0,961	HR=1,42 (0,65; 3,09), 0,376
	Po 4 mies.	HR=0,61 (0,30; 1,27), 0,186	HR=0,39 (0,14; 1,06), 0,065
DOR-IRC		HR=0,49 (0,23; 1,04), 0,062	HR=0,34 (0,12; 0,98), 0,045

Punkty końcowe	Analiza bez dopasowania HR/OR (95%CI), p	Analiza z dopasowaniem HR/OR (95%CI), p
ORR-IRC	OR=0,81 (0,37; 1,80), 0,607	OR=0,68 (0,25; 1,86), 0,450
CRR-IRC	OR=0,67 (0,31; 1,46), 0,309	OR=0,74 (0,27; 2,07), 0,571

CI – przedział ufności, CRR – odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie, DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie, HR – hazard względny, IRC – niezależny komitet oceniający, LEN – lenalidomid, MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison), ORR – odsetek objektywnych odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, POLA – polatuzumab wedotyny, R-B – bendamustyna + rytuksymab, Tafa – tafasytamab

- Tafa + LEN vs R-GemOx

Porównanie Tafa + LEN z R-GemOx cechuje się poważnymi ograniczeniami ze względu na fakt, iż do badania Mounier 2013 kwalifikowano pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej rytuksymabu. Tymczasem w badaniu L-MIND wszyscy pacjenci stosowali we wcześniejszej linii leki anti-CD20.

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych wyniki z dopasowaniem populacji nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tabela 33. Porównanie Tafa + LEN vs R-GemOx

Punkty końcowe	Analiza bez dopasowania HR/OR (95%CI), p	Analiza z dopasowaniem HR/OR (95%CI), p
OS	HR=0,54 (0,35; 0,83), 0,006	HR=0,55 (0,28; 1,06), 0,073
PFS-IRC	HR=0,58 (0,39; 0,88), 0,010	HR=0,59 (0,30; 1,17), 0,133
DOR-IRC	Stosunek median – 4,39	Stosunek median – 4,39
ORR-IRC	OR=1,22 (0,57; 2,58), 0,609	OR=1,42 (0,46; 4,38), 0,543
CRR-IRC	OR=0,73 (0,35; 1,54), 0,409	OR=1,09 (0,34; 3,54), 0,882

CI – przedział ufności, CRR – odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie, DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie, HR – hazard względny, IRC – niezależny komitet oceniający, LEN – lenalidomid, MAIC (ang. matching-adjusted indirect comparison), ORR – odsetek objektywnych odpowiedzi, OS – przeżycie całkowite, PFS – przeżycie wolne od progresji choroby, Tafa – tafasytamab, R-GemOx – rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna

Wnioski autorów: W analizie MAIC leczenie Tafa+LEN wiązało się z poprawą OS w porównaniu z terapią standardową POLA-RB i R-B. Korzyść ze stosowania Tafa+LEN nad terapiami zawierającymi rytuksymab powinna się przyczynić do zidentyfikowania miejsca dla Tafa+LEN w ścieżce terapeutycznej dla pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, dla których istnieje ograniczona liczba dostępnych opcji. Podkreślenia wymaga fakt, że wyniki analizy MAIC należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia metodologiczne. W celu potwierdzenia powyższych wyników niezbędne jest przeprowadzenie dużego, randomizowanego badania klinicznego 3 fazy.

Podsumowanie danych z raportu dla produktu Minjuvi z 2022 r.

L-MIND

W jednoramienny, wieloośrodkowy badaniu fazy 2 (L-MIND) typu otwartego oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie tafasytamabem w monoterapii w populacji pacjentów z nawrotową i/lub oporną na leczenie chorobą z udokumentowanymi dowodami progresji po ostatnio zastosowanym schemacie leczenia zgodnie z kryteriami odpowiedzi wg IWG.

W badaniu w cyklach 1-3 pacjenci otrzymywali

- tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylnnej w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-tygodniowego cyklu (w dniu 4. cyklu 1. pacjenci otrzymali dodatkową dawkę nasycającą),
- lenalidomid doustnie, 25 mg na dobę w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu;

Od 4. do 12. cyklu pacjenci otrzymywali:

- tafasytamab 12 mg/kg mc. w infuzji dożylnnej w dniach 1. i 15. każdego cyklu,
- lenalidomid doustnie 25 mg na dobę w dniach 1-21

Od cyklu 13. pacjenci stosowali tafasytamab w monoterapii (12 mg/kg mc. w infuzji dożylnnej w dniach 1 i 15 każdego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub przerwania leczenia z jakiegokolwiek innego powodu, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).

Spośród 81 pacjentów włączonych do badania (populacja ITT), jeden pacjent przerwał leczenie – jeden pacjent przerwał leczenie ze względu na decyzję lekarza – pacjent otrzymał tafasytamab w 1. i 4. dniu cyklu 1. i przerwał leczenie z powodu postępującej choroby; pacjentowi nie podawano lenalidomidu z powodu ostrego uszkodzenia nerek. Łącznie 34 pacjentów otrzymywało tafasytamab w monoterapii po odstawieniu lenalidomidu (30/34 pacjentów ukończyło 12 cykli leczenia tafasytamabem i lenalidomidem, a 4/34 przerwało leczenie lenalidomidem przed 12. cyklem i kontynuowało tafasytamab).

Skuteczność

W raporcie dla produktu Minjuvi przedstawiono dane z badania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,7 miesiąca (95%CI: 38,0-47,2) (data odcięcia: 30.10.2020 r.). Mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca (95% CI: 18,3-NR). Analizując medianę OS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana OS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 22,5 (8,6-NR). Odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5% (95% CI: 45,9-68,5) - odsetek CR: 40,0% (95% CI: 28,8-51,0), odsetek PR 17,5% (95% CI: 9,8-27,3).

Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 33,9 miesiąca. Mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca (95% CI: 6,3-45,7). Analizując medianę PFS w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana PFS nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 7,4 (5,3-NR).

Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca (95% CI: 26,1-NR). Analizując medianę DOR w zależności od rodzaju odpowiedzi na leczenie, wśród pacjentów z CR mediana DOR nie została osiągnięta, natomiast u pacjentów z PR wyniosła 5,6 (2,2-NR).

W badaniu nie oceniano punktów końcowych związanych z jakością życia.

Bezpieczeństwo

W zakresie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty:

- przerwanie leczenia/ modyfikacja dawki:
 - 64 (79,0%) pacjentów wymagało czasowego przerwania leczenia tafasytamabem, z czego 73,4% przypadków było spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi;
 - czasowego przerwania leczenia lenalidomidem wymagało 28 (34,6%) pacjentów, z powodu zdarzeń niepożądanych w 89,3% przypadków;
 - u 12 (15%) pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych;
 - 37 pacjentów (45,7%) wymagało zmniejszenia dawki lenalidomidu.
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs):
 - obciążenie zdarzeniami niepożądanymi znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (TEAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej 98,8% vs w fazie monoterapii 82,5%);
 - najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie monoterapii były neutropenia (27,5%), kaszel (22,5%), biegunka (22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączka (15%); w przypadku terapii skojarzonej były to neutropenia (48,8%), anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) – większość wymienionych działań niepożądanych miała stopień 1. lub 2.;
 - najczęstszymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) – dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej.
- poważne zdarzenia niepożądane (SAEs):
 - obciążenie poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (również tymi, które prowadziły do śmierci) znacznie się zmniejszyło podczas fazy monoterapii tafasytamabem w porównaniu z fazą terapii skojarzonej (SAEs prowadzące do śmierci w fazie terapii skojarzonej 5% vs w fazie monoterapii 0%; SAEs dowolnego stopnia w fazie terapii skojarzonej wystąpiły u 43,8% pacjentów vs w fazie monoterapii u 25% osób;
 - najczęstszymi SAEs były zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]), zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność serca (we wszystkich przypadkach po 2 pacjentów [2,5%]).

- zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AESI):
 - jedenastu pacjentów (13,6%) doświadczyło 13 TEAE o szczególnym znaczeniu, w tym nawrotu guza (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), alergicznego zapalenia skóry (3 zdarzenia u 3 pacjentów [3,7%]), raka podstawonokomórkowego (4 zdarzenia w drugim pacjentów [2,5%]), stanów mielodysplastycznych (2 zdarzenia u 2 pacjentów [2,5%]) oraz choroby Bowena (1 zdarzenie u 1 pacjenta [1,2%]).

Duell 2022 (abstrakt)

W medianie okresu obserwacji wynoszącej 4,3 lata potwierdzono, że 23 z 27 pacjentów pozostawało przy życiu. Jeden pacjent został utracony z obserwacji, jeden zmarł z nieznanego przyczyny. Dwóch pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem. Trzynastu pacjentów pozostawało na terapii, w tym u 6 leczenie trwało ≥ 5 lat. 14 pacjentów przerwało terapię TAFA po ≥ 2 latach z powodu progresji choroby (n=4), decyzji lekarza/pacjenta (n=8) i niezwiązanych z leczeniem śmiertelnych AE (n=2: COVID-19, zdarzenia sercowo naczyniowe).

Wśród 27 pacjentów, którzy otrzymywali leczenie przez ≥ 2 lata analiza zdarzeń niepożądanych wykazała, iż pacjenci stosujący terapię skojarzoną doświadczyli więcej zdarzeń niepożądanych niż w okresie monoterapii (dane dostosowane pod względem czasu ekspozycji). Większość zdarzeń niepożądanych była stopnia 1-2. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (≥ 1 /pacjentorok) należały neutropenia i biegunka (podczas terapii skojarzonej – bez względu na stopień/ stopnia ≥ 3 odpowiednio: 3,87/1,91 i 1,04/0,04; podczas monoterapii: 0,87/0,45 i 0,32/0,00). Autorzy abstraktu wskazali, iż stosowanie TAFA+LEN z następową monoterapią TAFA wiąże się z uzyskaniem trwałej odpowiedzi na leczenie, trwającej do 5 lat u pacjentów kontynuujących terapię. Obciążenie zdarzeniami niepożądanymi zmniejsza się wraz ze zmianą terapii skojarzonej na monoterapię.

RE-MIND2

W opracowaniu z 2022 r. przedstawiono wyniki retrospektywnego badania kohortowego, w którym porównano pacjentów z dopasowanej kohorty badania L-MIND stosującej tafasytamab + LEN do pacjentów z kohorty obserwacyjnej RE-MIND2 (pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym DLBCL, którzy otrzymali ≥ 2 terapie systemowe z powodu DLBCL (w tym ≥ 1 terapię anti-CD20). W ramach badania porównano wnioskowane skojarzenie z polatuzumabem wedotyny + bendamustyna + rytuksymab (POLA- RB), rytuksymab + LEN (R2) i CD19 CAR-T (CAR-T). Spośród 3454 pacjentów włączonych do badania (200 ośrodków), 106, 106 i 149 pacjentów było leczonych odpowiednio pola-RB, R2 i CAR-T.

Na potrzeby analizy porównawczej utworzono dopasowane pary pacjentów, które stosowały: tafasytamab + LEN vs POLA- RB, n=24 pary; vs R2, n=33 par i vs CAR-T, n=37 par.

W zakresie przeżycia całkowitego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania TAFA + LEN vs POLA-RB (HR=0,44, 95% CI: 0,20-0,96; p=0,038) i R2 (HR=0,44, 95% CI: 0,22-0,84; p=0,014). Nie odnotowano IS różnicy na korzyść TAFA + LEN vs CAR-T (HR=0,95, 95% CI: 0,47-1,91; p=0,891). ORR wyniósł 62,5% (15/24) dla TAFA + LEN vs 58,3% (14/24) dla POLA-RB (p=1,000), 63,6% (21/33) vs 30,3% (10/33) dla R2 (p=0,013) i 59,5% (22/37) vs 75,7% (28/37) dla CAR-T (p=0,214). Poprawę wyników zaobserwowano również w przypadku stosowania TAFA + LEN w przypadku innych drugorzędowych punktów końcowych.

We wnioskach autorzy wskazali, iż wyniki tej retrospektywnej analizy kohortowej sugerują, że TAFA + LEN może znacząco poprawić wyniki zdrowotne pacjentów z nawrotowym/opornym DLBC, niekwalifikujących się do ASCT, z korzyścią w postaci wydłużonego przeżycia, w porównaniu z terapiami zalecanymi przez NCCN/ESMO. TAFA + LEN wpłynął na poprawę wyników przeżycia w porównaniu z POLA-RB i R2 w ściśle dobranych populacjach pacjentów. Podobne wyniki zaobserwowano natomiast dla TAFA + LEN i CAR-T. Pomimo oparcia analizy na ograniczonej liczbie pacjentów uzyskane dane mogą mieć znaczenie kliniczne w kontekście pojawiających się nowych terapii R/R DLBCL. Projekt badania nie zastępuje danych zrandomizowanych, należy mieć więc na uwadze, że porównywania badań klinicznych i dopasowanych retrospektywnych danych rzeczywistych niosą za sobą ograniczenia.

Ograniczenia analizy:

- Brak badań z aktywną grupą kontrolną;
- W badaniu L-MIND połowa pacjentów otrzymujących tylko jedną wcześniejszą linię leczenia: u pacjentów tych można było rozważyć przeprowadzenie autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, pomimo ich starszego wieku i chorób współistniejących;
- Mała liczebność badań;
- Porównania z technologiami alternatywnymi w przeglądzie Cordoba 2022 oparte na metodologii MAIC.

- W badaniu RE-MIND2 porównano wyniki uzyskane w populacji z badania klinicznego z danymi dla komparatorów pozyskanymi w sposób retrospektywny.

8.1.5. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Revlimid (lenalidomid):

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczki leczonych lenalidomidem: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokaliemia, duszność, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd, kurcze mięśni, ból pleców, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel).

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem grudkowym otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem: zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja typu „tumour flare”, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, kurcze mięśni, ból pleców, ból stawów, gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera (rytuksymab):

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) rejestrowane w badaniach klinicznych lub badaniach porejestracyjnych u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera w monoterapii/leczeniu podtrzymującym lub w skojarzeniu z chemioterapią: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi (tafasytamab):

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) u pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy przyjmowali tafasytamab w ramach badania klinicznego MOR208C203 (L-MIND):

zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne zakończone zgonem (np. aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych), gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, osłabienie łaknienia, duszność, kaszel, biegunka, zaparcia, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, np. wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa), bóle pleców, skurcze mięśni, astenia (w tym ogólne złe samopoczucie), uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Najczęstsze działania niepożądane to: zakażenia (73%), neutropenia (51%), astenia (38%), niedokrwistość (36%), biegunka (36%), trombocytopenia (31%), kaszel (26%), obrzęk obwodowy (24%), gorączka (24%), zmniejszenie łaknienia (22%).

Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (26%), w tym zapalenie płuc (7%), i gorączka neutropeniczna (6%).

U 15% pacjentów doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (5%), zaburzenia układu nerwowego (2,5%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (2,5%). Częstość występowania modyfikacji dawki albo przerw w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wynosiła 65%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerw w leczeniu tafasytamabem były zaburzenia krwi i układu chłonnego (41%).

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym (03.2023 r. – 03.2024 r.). Liczebność populacji docelowej oparto o opinie ekspertów, przedstawione w rozdziale 3.2 niniejszego opracowania. Z kolei, wybór technologii alternatywnych uzasadniono w rozdz. 7.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem/tafasytamabem we wskazaniach off-label w ramach katalogu chemioterapii.

Scenariusz nowy zakłada refundację lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem/tafasytamabem we wskazaniach off-label w ramach katalogu chemioterapii. Przyjęto, że LEN będzie stosowany zgodnie ze schematem stosowanym w badaniach klinicznych oraz schematem wskazanym w opiniach ekspertów klinicznych. W przypadku rozbieżności i różnic w dawkowaniu w zależności od stanu pacjenta i odpowiedzi na leczenie, przyjęto wariant konserwatywny tj. dawkę maksymalną.

9.1. Chłoniak grudkowy

9.1.1. Dane wejściowe

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- uwzględniono maksymalną liczebność populacji docelowej wskazaną przez eksperta prof. Jana Walewskiego tj. 250 pacjentów;
- u każdego z pacjentów zastosowana zostanie maksymalna możliwa liczba cykli leczenia podtrzymującego w skali roku – leczenie nie zostanie przerwane/ nie nastąpi progresja choroby.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Dane wejściowe

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Lenalidomid	4,74	Rozliczona wartość średnia za 1 mg lenalidomidu (kod 5.08.09.0000081) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Rytuksymab	3,55	Rozliczona wartość średnia za 1 mg rytuksymabu (kod 5.08.10.0000055) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Obinutuzumab	■	Rozliczona wartość średnia za 1 mg (kod 5.08.09.0000110) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Dane z bazy SWIAD.
	Bendamustyna	1,46	Rozliczona wartość średnia za 1 mg bendamustyny (kod 5.08.10.0000075) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Doksorubicyna	0,62	Rozliczona wartość średnia za 1 mg doksorubicyny (kod 5.08.10.0000018) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.

Parament		Wartość		Źródło/Komentarz
		Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
	Winkrystyna	■		Rozliczona wartość średnia za 1 mg winkrystyny (kod 5.08.10.0000062) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Dane z bazy SWIAD.
	Prednizon	0,06		Wartość średnia za 1 mg prednizonu refundowanego we wskazaniu nowotwory złośliwe. Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.
	Cyklofosfamid	■		Rozliczona wartość średnia za 1 mg cyklofosfamidu (kod 5.08.10.0000011) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Dane z bazy SWIAD.
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg]	Lenalidomid	Cykl 1-6: 420 Cykl 7-18: 210		Dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 2-22 powtarzanych w 28-dniowych cyklach przez 6 cykli, a następnie 10 mg/dobę przez 12 cykli. Źródło: badanie RELEVANCE, opinie ekspertów klinicznych
	Obinutuzumab	Cykl 1.: 3000 Cykl 2-6/8 oraz leczenie podtrzymujące: 1000		ChPL Gazyvaro
	Prednizon	CHOP: Cykl 1-6: 500 CVP: Cykl 1-8: 200		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg/m ²]	Rytuksymab	R-LEN: Cykl 1: 1500 Cykl 2-6 oraz leczenie podtrzymujące: 375 Pozostałe schematy: Cykl 1-6 oraz leczenie podtrzymujące: 375		Rytuksymab: 375 mg/m ² w dniach 1, 8, 15 i 22 cyklu 1, dzień 1 cykli 2 do 6; 8 tygodni później pacjenci z odpowiedzią na leczenie kontynuują leczenie rytuksymabem w dawce 375 mg/m ² pc. co 8 tygodni przez 12 cykli. Źródło: badanie RELEVANCE Pozostałe schematy zgodnie z ChPL MabThera oraz badaniami RELEVANCE.
	Bendamustyna	Cykl 1-6: 180		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
	Dokсорubicyna	Cykl 1-6: 50		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
	Winkrystyna	Cykl 1-6/8: 1,4		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
	Cyklofosfamid	Cykl 1-6/8: 750		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
Charakterystyka populacji				
Średnia masa ciała pacjenta [kg]		75,7		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		1,86		Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
Udziały				
Wariant podstawowy, minimalny oraz maksymalny	R-LEN	0%	100%	Otrzymane od ekspertów informacje dot. potencjalnych technologii alternatywnych były zbieżne, jednak ostatecznie udziały określono w oparciu o opinię prof. Jana Walewskiego z uwagi na dokładniejsze wyodrębnienie schematów i odsetków – z modyfikacją polegającą na przeskalowaniu odsetków do 100%. Z uwagi na wskazanie przez eksperta udziałów dla schematów z rytuksymabem lub obinutuzumabem łącznie np. R- lub O-CHOP przedstawiono dwa warianty obliczeń, w których schemat R-LEN przejmuje udziały od schematów z rytuksymabem (wariant maksymalny) oraz od schematów z obinutuzumabem (wariant minimalny) (ze względu na ceny komparatorów). W wariantcie podstawowym przyjęto arbitralnie, że nastąpi równe tj. 50% przejęcie udziałów R-LEN od schematów z obinutuzumabem oraz rytuksymabem z zachowaniem proporcji wskazanych przez eksperta dla poszczególnych schematów.
Wariant podstawowy	R-B	25%	0%	
	R-CHOP	19%	0%	
	R-CVP	6%	0%	
	O-B	25%	0%	
	O-CHOP	19%	0%	
Wariant minimalny	O-CVP	6%	0%	
	R-B	50,0%	0,0%	
	R-CHOP	37,5%	0,0%	
Wariant maksymalny	R-CVP	12,5%	0,0%	
	O-B	50,0%	0,0%	
	O-CHOP	37,5%	0,0%	
	O-CVP	12,5%	0,0%	

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Populacja			
Wariant podstawowy, minimalny oraz maksymalny	R-LEN	0	250
Wariant podstawowy	R-B	62	0
	R-CHOP	48	0
	R-CVP	15	0
	O-B	62	0
	O-CHOP	48	0
	O-CVP	15	0
Wariant minimalny	R-B	125	0
	R-CHOP	94	0
	R-CVP	31	0
Wariant maksymalny	O-B	125	0
	O-CHOP	94	0
	O-CVP	31	0

Scenariusz istniejący: liczebność populacji określono w oparciu o opinię eksperta prof. Jana Walewskiego wraz z uwzględnieniem udziałów poszczególnych schematów – technologii alternatywnych.
Scenariusz nowy: liczebność jak w scenariuszu istniejącym.

Skróty: CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; B – bendamustyna; LEN – lenalidomid; R – rytuksymab.

* W zależności od stosowanego schematu cykl jest 28-dniowy bądź 21-dniowy.

9.1.2. Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w I roku refundacji wskazują na [] wydatków w wariantcie podstawowym o [] mln zł w przypadku refundacji lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w pierwszej linii leczenia chłoniaka grudekowego. Odnotowano [] wydatków płatnika publicznego o [] mln zł w wariantcie maksymalnym oraz [] wydatków płatnika publicznego o [] mln zł w wariantcie minimalnym. Wykazane []

[]. Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona analiza ma szereg ograniczeń, które zostały opisane w rozdziale 9.5 niniejszego opracowania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant	Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Wariant podstawowy: równe (50%) przejęcie udziałów schematów z rytuksymabem oraz obinutuzumabem	Koszt R-LEN [mln zł]	0	12,16	12,16
	Koszty pozostałych leków [mln zł]	[]	[]	[]
	Koszty całkowite [mln zł]	[]	[]	[]
Wariant maksymalny: zastępowane są schematy z rytuksymabem tj. R-B, R-CHOP oraz R-CVP	Koszt R-LEN [mln zł]	0	12,16	12,16
	Koszty pozostałych leków [mln zł]	[]	0	[]
	Koszty całkowite [mln zł]	[]	[]	[]
Wariant minimalny: zastępowane są schematy z obinutuzumabem tj. O-B, O-CHOP oraz O-CVP	Koszt R-LEN [mln zł]	0	12,16	12,16
	Koszty pozostałych leków [mln zł]	[]	[]	[]
	Koszty całkowite [mln zł]	[]	[]	[]

Skróty: CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; B – bendamustyna; LEN – lenalidomid; O – obinutuzumab; R – rytuksymab.

9.2. Chłoniak strefy brzeżnej

9.2.1. Dane wejściowe

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- uwzględniono maksymalną liczebność populacji docelowej wskazaną przez prof. Ewę Lech-Marańdę tj. 200 pacjentów;
- u każdego z pacjentów zastosowana zostanie maksymalna możliwa liczba cykli leczenia podtrzymującego w skali roku – leczenie nie zostanie przerwane/ nie nastąpi progresja choroby.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Dane wejściowe

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Lenalidomid	4,74	Rozliczona wartość średnia za 1 mg lenalidomidu (kod 5.08.09.0000081) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Rytuksymab	3,55	Rozliczona wartość średnia za 1 mg rytuksymabu (kod 5.08.10.0000055) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Bendamustyna	1,46	Rozliczona wartość średnia za 1 mg bendamustyny (kod 5.08.10.0000075) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg]	Lenalidomid	Cykl 1-12: 420	Dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych przez maksymalnie 12 cykli. Źródło: Badanie AUGMENT, opinie ekspertów klinicznych
	Prednizon	CHOP: Cykl 1-6: 500 CVP: Cykl 1-8: 200	Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg/m ²]	Rytuksymab	R-LEN: Cykl 1: 1500 Cykl 2-5 oraz leczenie podtrzymujące: 375 Pozostałe schematy: Cykl 1-6 oraz leczenie podtrzymujące: 375	Rytuksymab – dożylnie 375 mg/m ² w dniach 1., 8., 15. i 22. Cyklu 1. i w dniu 1. cykli od 2. do 5. co 28 dni Źródło: badanie AUGMENT. Uwzględniono leczenie podtrzymujące rytuksymabem w schemacie R-LEN zgodnie z badaniem MAGNIFY. Pozostałe schematy zgodnie z ChPL MabThera
	Bendamustyna	Cykl 1-6: 180	Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018
Charakterystyka populacji			
Średnia masa ciała pacjenta [kg]	75,7	Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018	
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	1,86	Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018	

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Udziały			
R-LEN	0%	100%	W oparciu o opinię prof. Lidi Gil przyjęto, że R-LEN przejmie udziały głównie od rytuksymabu stosowanego w monoterapii oraz rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu bendamustyną. Wskazane odsetki przeskalowano do 100%. W obliczeniach nie uwzględniono technologii nierefundowanych i przyjęto konserwatywnie, zgodnie z opinią jednego eksperta, że nie zostaną przejęte udziały od schematów „CHOPR like”.
R-B	33%	0%	
R-mono	67%	0%	
Populacja			
R-LEN	0	200	Scenariusz istniejący: liczebność populacji w oparciu o opinię prof. Ewy Lech-Marańdy wraz z uwzględnieniem udziałów poszczególnych schematów – technologii alternatywnych. Scenariusz nowy: liczebność populacji w oparciu o opinię eksperta klinicznego – oszacowanie maksymalne.
R-B	68	0	
R-mono	132	0	

Skróty: CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; CVP – cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; B – bendamustyna; LEN – lenalidomid; R – rytuksymab.

* W zależności od stosowanego schematu cykl jest 28-dniowy bądź 21-dniowy.

9.2.2. Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w I roku refundacji wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o 5,08 mln zł w przypadku refundacji LEN w skojarzeniu z rytuksymabem w chłoniaku strefy brzeżnej (≥ 1 linia leczenia). Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona analiza ma szereg ograniczeń, które zostały scharakteryzowane w rozdziale 9.5 niniejszego opracowania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet

Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Koszt R-LEN [mln zł]	0	10,72	10,72
Koszty pozostałych leków [mln zł]	5,64	0	-5,64
Koszty całkowite [mln zł]	5,64	10,72	5,08

Skróty: LEN – lenalidomid; R – rytuksymab.

9.3. Chłoniak z komórek płaszczą

9.3.1. Dane wejściowe

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- uwzględniono maksymalną liczebność populacji docelowej wskazaną przez eksperta klinicznego – prof. Jana Walewskiego tj. 160 pacjentów;
- u każdego z pacjentów zastosowana zostanie maksymalna możliwa liczba cykli leczenia podtrzymującego w skali roku – leczenie nie zostanie przerwane/ nie nastąpi progresja choroby.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Dane wejściowe

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Lenalidomid	4,74	Rozliczona wartość średnia za 1 mg lenalidomidu (kod 5.08.09.0000081) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Rytuksymab	3,55	Rozliczona wartość średnia za 1 mg rytuksymabu (kod 5.08.10.0000055) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
Wielkość dawki przypadająca na cykl [mg]	Lenalidomid	R-LEN: Cykl 1-12: 525 Lenalidomid w monoterapii: 525	R-LEN: Dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych przez 12 cykli. Źródło: badanie MAGNIFY Lenalidomid w monoterapii w chłoniaku z komórek płaszczą: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Źródło: ChPL Revlimid
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg/m ²]	Rytuksymab	Cykl 1: 1500 Cykl 3,5,7,9,11: 375	Rytuksymab dożylnie 375 mg/m ² w 1., 8., 15., 22. dniach cyklu (cykl 1), następnie w dniu 1. (cykle 3, 5, 7, 9, 11). Źródło: badanie MAGNIFY
Charakterystyka populacji			
Średnia masa ciała pacjenta [kg]		75,7	Źródło: AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018 Wykorzystano dane dla innego chłoniaka niezłazniczego tj. grudkowego z uwagi na brak odnalezienia danych niestanowiących tajemnicy przedsiębiorstwa (w AWA Revlimid nr OT.4331.29.2019 zbliżone wartości).
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]		1,86	AWA Gazyvaro nr OT.4331.13.2018 Wykorzystano dane dla innego chłoniaka niezłazniczego tj. grudkowego z uwagi na brak odnalezienia danych niestanowiących tajemnicy przedsiębiorstwa (w AWA Revlimid nr OT.4331.29.2019 zbliżone wartości).
Udziały			
R-LEN	0%	100%	Scenariusz istniejący: założenia własne w oparciu o analizę technologii alternatywnych. Scenariusz nowy: założenia własne w oparciu o analizę technologii alternatywnych.
LEN	100%	0,0%	Założono, iż R-LEN przejmie udziały od lenalidomidu w monoterapii z uwagi na fakt, iż lenalidomid jest refundowany w ocenianym wskazaniu, a wytyczne kliniczne zalecają stosowanie skojarzenia.

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Populacja			
R-LEN	0	160	Scenariusz istniejący: liczebność populacji w oparciu o opinię eksperta klinicznego wraz z uwzględnieniem udziałów poszczególnych schematów – technologii alternatywnych. Scenariusz nowy: liczebność populacji w oparciu o opinię eksperta klinicznego – oszacowanie maksymalne.
LEN	160	0	

Skróty: LEN – lenalidomid; R – rytuksymab

9.3.2. Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w I roku refundacji wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o 3,57 mln zł w przypadku refundacji LEN w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka. Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona analiza ma szereg ograniczeń, które zostały scharakteryzowane w rozdziale 9.5 niniejszego opracowania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet

Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Koszt R-LEN [mln zł]	0	8,34	8,34
Koszty LEN [mln zł]	4,78	0	-4,78
Koszty całkowite [mln zł]	4,78	8,34	3,57

Skróty: LEN – lenalidomid; R – rytuksymab.

9.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

9.4.1. Dane wejściowe

W oszacowaniach wpływu na budżet przyjęto następujące założenia:

- z uwagi na odnotowaną rozbieżność w liczebności populacji docelowej oszacowanej na podstawie opinii ekspertów klinicznych oraz przyjętej w raporcie nr 15/2022 Minjuvi (tafasytamab) (TLI) uwzględniono dwa warianty analizy;
- u każdego z pacjentów zastosowana zostanie maksymalna możliwa liczba cykli leczenia podtrzymującego w skali roku – leczenie nie zostanie przerwane/nie nastąpi progresja choroby.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Dane wejściowe

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Substancje czynne			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Lenalidomid	4,74	Rozliczona wartość średnia za 1 mg lenalidomidu (kod 5.08.09.0000081) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Tafasytamab	■	Źródło Raport nr 15/2022 Minjuvi (tafasytamab) (TLI)

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
	Rytuksymab	3,55	Rozliczona wartość średnia za 1 mg rytuksymabu (kod 5.08.10.0000055) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Polatuzumab wedotyny	■	Rozliczona wartość średnia za 1 mg (kod 5.08.09.0000110) odnotowana za czerwiec 2022 r. Źródło: Dane z bazy SWIAD.
	Bendamustyna	1,46	Rozliczona wartość średnia za 1 mg bendamustyny (kod 5.08.10.0000075) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Gemcytabina	0,05	Rozliczona wartość średnia za 1 mg doksorubicyny (kod 5.08.10.0000018) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
	Oksaliplatyna	0,36	Rozliczona wartość średnia za 1 mg doksorubicyny (kod 5.08.10.0000018) odnotowana za listopad 2022 r. Źródło: Komun kat DGL za okres styczeń 2018 r. listopad 2022 r.
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg]	Lenalidomid	Cykl 1-12: 525	Źródło: ChPL Minjuvi
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg/kg]	Tafasytamab	Cykl 1: 60 Cykl 2-3: 48 Kolejne cykle: 24	Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: – cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu; – cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; – od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Źródło: ChPL Minjuvi Ze względu na to, że jedna fiolka zawiera 200 mg tafasytamabu, założono, że pacjent o masie 74,9 kg potrzebuje 5 opakowań (fiolek) leku Minjuvi co oznacza, że część 5-ątej fiolki może zostać niewykorzystana. Źródło: Raport nr 15/2022 Minjuvi (tafasytamab) (TLI)
	Polatuzumab wedotyny	Cykl 1-6: 1,8	Źródło: badanie Cordoba 2022, ChPL Polivy
Wielkość dawki przypadająca na cykl* [mg/m ²]	Rytuksymab	POLA-RB: Cykl 1-6: 375 RGEMOX: Cykl 1-4: 375	Źródło: badanie Cordoba 2022
	Bendamustyna	Cykl 1-6: 180	Źródło: badanie Cordoba 2022
	Gemcytabina	Cykl 1-4: 1 000	Źródło: badanie Cordoba 2022
	Oksaliplatyna	Cykl 1-4: 100	Źródło: badanie Cordoba 2022
Charakterystyka populacji			
Średnia masa ciała pacjenta [kg]	74,9		Źródło: AE Polivy 2021
Średnia powierzchnia ciała pacjenta [m ²]	1,69		Źródło: AE Polivy 2021

Parament	Wartość		Źródło/Komentarz	
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy		
Udziały				
TAFA-LEN	0%	100%	W oparciu o opinie ekspertów przyjęto, że TAFA-LEN przejmie udziały głównie od schematów POLA-RB oraz RGEMOX. Wyznaczono wartość średnią przejętych udziałów z opinii ekspertów i odsetki przeskalowano do 100%. W obliczeniach nie uwzględniono technologii nierefundowanych.	
POLA-RB	47,6%	0,0%		
RGEMOX	52,4%	0,0%		
Populacja				
Wariant podstawowy	TAFA-LEN	0	60	Scenariusz istniejący: liczebność populacji określono w oparciu o opinię prof. Jana Walewskiego wraz z uwzględnieniem udziałów poszczególnych schematów – technologii alternatywnych. Scenariusz nowy: liczebność populacji w oparciu o opinię eksperta klinicznego.
	PolBR	24	0	
	RGEMOX	26	0	
Wariant maksymalny	TAFA-LEN	0	500	Jako wariant maksymalny przyjęto liczebność maksymalną tj. 500 pacjentów przedstawioną w raporcie Minjuvi 2022: <i>Punkt wyjścia do wyznaczenia wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej ocenianą technologią (wariant prawdopodobny oraz górna granica) stanowiły oszacowania epidemiologiczne przedstawione przez ekspertów w AWA Polivy (400-500 pacjentów). Z uwagi na fakt, iż oceniana technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w leczeniu analizowanej populacji chorych, założono wariant maksymalny przejmowania 100% rynku w I i II roku refundacji. Przyjęto, że wszyscy pacjenci będą stosować lek Minjuvi. Należy zaznaczyć, że w rzeczywistości nie wszyscy pacjenci otrzymają ocenianą technologię. Ww. oszacowania można traktować jak górną granicę oszacowania populacji docelowej.</i> Źródło: Raport nr 15/2022 Minjuvi (tafasytamab) (TLI) Przejmowane udziały przedstawiono powyżej.
	PolBR	238	0	
	RGEMOX	262	0	

Skróty: LEN – lenalidomid; R – rytuksymab; POLA-RB – polatuzumab wedytyny, bendamustyna, rytuksymab; R – rytuksymab; RGEMOX – rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna; TAFA – tafasytamab

* W zależności od stosowanego schematu cykl jest 15-dniowy, 28-dniowy bądź 21-dniowy

9.4.2. Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ w I roku refundacji wskazują na [] wydatków płatnika publicznego zarówno w wariacie podstawowym, jak i maksymalnym o odpowiednio [] mln zł oraz [] mln zł w przypadku refundacji lenalidomidu w skojarzeniu z tafasytamabem w populacji dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Należy przy tym zaznaczyć, że przeprowadzona analiza ma szereg ograniczeń, które zostały scharakteryzowane w rozdziale 9.5 niniejszego opracowania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant	Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Wariant podstawowy: liczebność populacji oszacowana w oparciu o opinię eksperta, N=60	Koszt TAFA-LEN [mln zł]	0	[]	[]
	Koszty pozostałych leków [mln zł]	[]	[]	[]
	Koszty całkowite [mln zł]	[]	[]	[]

Wariant	Kategoria Kosztów	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	Koszty inkrementalne
Wariant maksymalny: liczebność w oparciu o dane z raportu Minjuvi, Tafa-Len przejmie 100% udziałów w populacji docelowej, N=500	Koszt Tafa-Len [mln zł]	0	■	■
	Koszty pozostałych leków [mln zł]	■	■	■
	Koszty całkowite [mln zł]	■	■	■

Skróty: LEN – lenalidomid; Tafa – tafasytamab

9.5. Podsumowanie i ograniczenia

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, prognozowane w I roku refundacji wydatki inkrementalne wyniosły:

- ■ mln zł (min.: ■; maks.: ■) dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowy w stopniu 1-3a (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7);
- 5,08 mln zł dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7);
- 3,57 mln zł dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7);
- ■ mln zł (maks.: ■) dla skojarzenia lenalidomid z tafasytamabem w populacji z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8).

Oszacowane łącznie koszty inkrementalne wyniosły ■ mln zł w wariantcie podstawowym, spośród których największy udział ma skojarzenie lenalidomidu z tafasytamabem tj. ■.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z liczebnością populacji po wprowadzeniu lenalidomidu do refundacji w ramach wskazań off-label. Należy zaznaczyć, że:

- zapisy katalogu chemioterapii nie wskazują szczegółowych kryteriów kwalifikacji;
- oszacowania oparto o opinie ekspertów klinicznych – w analizie przyjęto liczebność maksymalną populacji, należy przy tym zaznaczyć, że opinie ekspertów w tym zakresie były zbliżone.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy jest brak modelowania kosztów względem:

- parametrów klinicznych wpływających na brak możliwości kontynuowania leczenia np. progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności – przyjęto wariant maksymalny;
- stopniowego wejścia chorych do leczenia w skali roku;
- różnych możliwych schematów dawkowania, w tym możliwości modyfikacji i zmniejszenia dawki lenalidomidu;
- brak uwzględnienia wszystkich dostępnych komparatorów, ze względu na brak adekwatnych danych dotyczących przebiegu rynku.

Należy zaznaczyć, że powyższe ograniczenia wpływają na zawyżenie oszacowanego wpływu na budżet.

Ponadto, w stosunku do oceny wpływu na budżet dla skojarzenia Tafa-Len istotnym ograniczeniem jest brak informacji co do kosztu tafasytamabu po objęciu go refundacją, w analizie wykorzystano koszt przedstawiony w raporcie nr 15/2022 Minjuvi (tafasytamab).

Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27 grudnia 2022 r., znak PLR.4504.1368.2022.PR, na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz, na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555), w związku z art. 40 ust. 3 ustawy o refundacji oraz art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach, przy przyjęciu jako terminu wpływu zlecenia 1 lutego 2023 r., przygotowanie opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301) dla substancji czynnej:

- 1) lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a (kody ICD-10:
 - C82.0 – Z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) komórek, guzkowy,
 - C82.1 – Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) i wielkich komórek, guzkowy,
 - C82.7 – Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego);
- 2) lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (kody ICD-10:
 - C85.1 – Chłoniak z komórek B, nieokreślony,
 - C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego);
- 3) lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (kod ICD-10:
 - C85.7 – Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego);
- 4) lenalidomid w skojarzeniu z tafasytamabem u dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (kody ICD-10:
 - C83 – Chłoniaki nieziarnicze rozlane,
 - C83.2 – Mieszany z dużych i małych komórek (rozlany),
 - C83.3 – Wielokomórkowy (rozlany),
 - C83.4 – Immunoblastyczny (rozlany),
 - C83.6 – Niezróznicowany (rozlany),
 - C83.8 – Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarniczych);

Do zlecenia załączono uzgodniony z Konsultantem Krajowym w dziedzinie hematologii projekt załącznika do katalogu chemioterapii dla lenalidomidu stosowanego w analizowanych wskazaniach (szczegóły rozdz. 12.1).

Należy zauważyć, iż zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r. produkty lecznicze zawierające lenalidomid są refundowane w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C84). Rytuksymab również jest refundowany w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C51), należy zaznaczyć, że zakres wskazań objętych refundacją wg klasyfikacji ICD-10 zawiera oceniane kody (szczegóły rozdz. 12.2).

Podkreślenia wymaga fakt, iż zgodnie z ChPL MINJUVI (tafasytamab) lek ten jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (*autologous stem cell transplant*, ASCT). Zapis ten nie znalazł odzwierciedlenia w Charakterystykach Produktów Leczniczych zawierających lenalidomid Produkt Minjuvi nie jest refundowany.

Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy; ang. follicular lymphoma FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarniczych (INHL, Indolent Non-Hodgkin Lymphoma). W patomorfologicznej definicji określa się FL jako nowotwór składający się z komórek linii B, czyli centrocytów i centroblastów/dużych transformowanych komórek, których naciek przypomina swym układem grudki chłonne. Chłoniak grudkowy jest chorobą związaną z wydłużonym przeżyciem komórek, a nie z ich nadprodukcją.

Chłoniak grudkowy jest drugim (po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, DLBCL) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. FL rozpoznawany jest u 4-5% chorych w Polsce. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat, częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1). Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia.

Chłoniak strefy brzeżnej

Chłoniak strefy brzeżnej (MZL, marginal zone lymphoma) to choroba nowotworowa wywodząca się z limfocytów B strefy brzeżnej grudki chłonnej ośrodka rozmnażania limfocytów. Chłoniaki strefy brzeżnej mogą występować w postaci węzłowej (początkowo umiejscowiona jedynie w węzłach chłonnych) lub pozawęzłowej (określane jako nowotwory typu MALT, związane z tkanką chłonną błon śluzowych narządów: w żołądku, tarczycy, oczodole, płucach, rzadziej – w spojówkach, gruczołach łzowych, sutku, grasicy, nerce i pęcherzu moczowym). Według informacji dostępnych na stronie KRN chłoniaki strefy brzeżnej stanowią połowę wszystkich chłoniaków pierwotnie umiejscowionych w żołądku.

Chłoniaki strefy brzeżnej stanowią 10-15% wszystkich chłoniaków. Są to łagodne podtypy chłoniaka nieziarniczego (NHL), w USA w 2016 roku zdiagnozowano 7460 nowych przypadków, co stanowiło 7% wszystkich dojrzałych NHL. Najczęściej występują u osób starszych, około 60. roku życia, podobnie często u kobiet i mężczyzn. Mediana całkowitego przeżycia wynosi 8-10 lat. Chłoniaki indolentne mogą transformować w chłoniaki agresywne. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat.

Chłoniak z komórek płaszczka

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) to nowotwór złośliwy, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (ang. non-Hodgkin lymphomas, NHL). Wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków o przebiegu agresywnym (szybki wzrost), jak i przewlekłym (nieuleczalność).

Chłoniak z komórek płaszczka stanowi około 6-9% (są źródła, które podają szerszy przedział: 5-10%) wszystkich chłoniaków nieziarniczych w krajach Europy Zachodniej. Według różnych źródeł, roczna zapadalność na MCL wynosi 1-2/100 000 do 2-3/100 000 i ma tendencję wzrostową. MCL obserwuje się najczęściej wśród osób w średnim i starszym wieku; mediana w chwili rozpoznania to 68 lat. Przeżycie całkowite chorych na MCL charakteryzuje się dużą zmiennością i jest zależne głównie od kategorii ryzyka według MIPI oraz typu nowotworu. Mediana przeżycia dla wszystkich MCL zawiera się w przedziale 3-7 lat

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania. Pierwotnym umiejscowieniem DLBCL są najczęściej węzły chłonne, ale w 40% pierwotna lokalizacja może być pozawęzłowa (najczęściej przewód pokarmowy lub jądra, tarczyca, skóra, pierś, kości, mózg, u części pacjentów zajęty jest szpik kostny). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%). Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w Polsce w 2019 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane (ICD-10: C83) zachorowało łącznie 1 510 osób z niewielką przewagą płci męskiej (720 kobiet, 790 mężczyzn). Intensywna terapia ratunkowa wspomaganą auto-HSCT jest możliwa do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem i tylko u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT nie mogą być zastosowane ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Chłoniak grudkowy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania schematu lenalidomid + rytuksymab u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym włączono 2 badania randomizowane: badanie III fazy RELEVANCE i badanie II fazy SAKK 35/10 oraz przegląd systematyczny Wang 2022.

W badaniu RELEVANCE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie 6-letniego oraz 3-letniego przeżycia całkowitego (OS). Sześćioletnie OS oszacowano na 89% w obu badanych grupach. Przeżycie wolne od progresji (PFS) nie różniło się znacząco między dwoma badanymi grupami. Sześćoletnie wskaźniki PFS w grupie R-LEN i R-CHT wyniosły odpowiednio 60% (95% CI: 55; 64) i 59% (95% CI: 54; 64) w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (IRC). Brak IS różnic pomiędzy grupami raportowano w odniesieniu do: wystąpienia odpowiedzi na leczenie, częstości występowania odpowiedzi całkowitej i częściowej, redukcji ryzyka progresji i redukcji ryzyka zgonu.

Piętnastu pacjentów zgłosiło więcej niż jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem stopnia 5.: 9 pacjentów w grupie R-LEN i 6 pacjentów w grupie R-CHT. Odnotowano 114 zgonów: 59 (12%) w grupie R-LEN i 55 (11%) w grupie R-CHT. Odnotowano 8 zgonów (R-LEN=3 i R-CHT=5) związanych z leczeniem.

W badaniu II fazy SAKK 35/10 znacząco wyższy wskaźnik odpowiedzi całkowitej / niepotwierdzonej pełnej odpowiedzi (CR/CRu) po 6 miesiącach odnotowano w grupie pacjentów leczonych schematem R-LEN vs RTX (36%; [95% CI: 26-48, $p<0,05$] vs 25%; [95% CI: 16-36], $p<0,05$). Po okresie obserwacji (mediana) 4 lata, w przypadku leczenia skojarzonego R-LEN zaobserwowano IS dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) (HR=0,60 [95% CI: 0,38-0,97]), dłuższy czas odpowiedzi na leczenie (DOR) (HR=0,46 [95% CI: 0,20-1,04], $P=0,055$) oraz IS dłuższy czas do następnego leczenia (TTNT) (HR=0,49 [95% CI: 0,30-0,78]). Wskaźniki przeżycia całkowitego (OS) były podobne w obu ramionach ($\geq 90\%$). Częściową odpowiedź (PR) (w ocenie badacza) w 23. tygodniu uzyskano u 35 pacjentów w grupie R-LEN i u 28 pacjentów stosujących rytuksymab w monoterapii. W ocenie IRR częściową odpowiedź w 23. tyg. uzyskano u 13 pacjentów w grupie stosujących skojarzenie R-LEN oraz 16 pacjentów stosujących monoterapię rytuksymabem.

Zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia zgłoszono u 100% pacjentów w ramieniu leczenia skojarzonego R-LEN i u 91% pacjentów w ramieniu rytuksymabu. Jedenastu pacjentów przerwało leczenie lenalidomidem z powodu niedopuszczalnej toksyczności, natomiast w grupie pacjentów stosujących monoterapię rytuksymabem leczenie przerwał 1 pacjent. W żadnym ramieniu badania nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Autorzy przeglądu Wang 2022 wskazali, że podczas wyboru terapii należy wziąć pod uwagę jej skuteczność, działania niepożądane, choroby współistniejące pacjenta oraz jego preferencje. Metaanaliza danych wykazała, że skuteczność schematów R-CHOP-R i R-LEN-R była porównywalna do schematu R-B.

Chłoniak strefy brzeżnej

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania schematu lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) u pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej (MZL) włączono 2 badania randomizowane III fazy: AUGMENT oraz MAGNIFY (badanie dostępne tylko w postaci doniesień i plakatów konferencyjnych), 2 badania II fazy: Kiesewetter 2017 oraz Sachhi 2016. Ponadto włączono 1 badanie skuteczności praktycznej Kiesewetter 2019, przedstawiające wyniki fazy follow-up badania Kiesewetter 2017. Badania AUGMENT i MAGNIFY są badaniami rejestracyjnymi dla FDA – w USA lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem jest zarejestrowany w terapii uprzednio leczonego chłoniaka strefy brzeżnej.

Badanie AUGMENT obejmowało uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z potwierdzonym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) lub chłoniakiem grudkowym (stopnia 1–3a), z chorobą nawrotową/oporną na leczenie lub progresją choroby. Mediana liczby poprzednich terapii u pacjentów włączonych do badania wyniosła 1 (zakres 1-12). Mediana okresu obserwacji wyniosła 28,3 miesiąca. Spośród 358 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, pacjenci z MZL stanowili 18% (63 pacjentów).

W badaniu AUGMENT w subpopulacji uprzednio leczonych pacjentów z MZL w grupie przyjmującej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (R-LEN) w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z rytuksymabem (PLC+RTX) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: 2-letniego przeżycia pacjentów (82% vs 94%, HR=2,89 (95%CI: 0,56; 14,92)), przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana PFS w ocenie niezależnego komitetu: 20,2 m-ca vs 25,2 m-ca, HR=1,00 (0,47; 2,13)). Różnice między grupami w odsetku pacjentów z odpowiedzią na leczenie również nie osiągnęły istotności statystycznej (ORR: 65% vs 44%, $p=0,1313$; CR: 29% vs 13%, $p=0,1289$).

W badaniu AUGMENT wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogólnej (FL + MZL). W grupie R-LEN działań niepożądanych dowolnego stopnia w ciągu 28 dni od podania ostatniej dawki leków doświadczyło 99% pacjentów, w grupie PLC+RTX odsetek ten wyniósł 96%. W grupie R-LEN odnotowano wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane 3. lub 4. stopnia (69% vs 32%). Zwiększone odsetki zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem wynikały głównie ze zwiększonej neutropenii 3. lub 4. stopnia (50% vs 13%) i leukopenii (7% vs 2%). Najczęstsze zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia obejmowały: neutropenię (odpowiednio 58% vs 22%), zaparcia (26% vs 14%), leukopenię (20% vs 9%), niedokrwistość (16% vs 4%), trombocytopenię (15% vs 4%) i zaostrzenie objawów nowotworu (ang. tumor flare) (11% vs 1%).

Badanie MAGNIFY obejmowało uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL) lub chłoniakiem grudkowym (FL, stopnia 1–3b), z chorobą nawrotową/oporną na leczenie lub progresją choroby. Mediana liczby poprzednich terapii u pacjentów włączonych do badania wyniosła 2 (zakres 1-8). Mediana okresu obserwacji wyniosła 40,6 miesiąca. Spośród 394 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, pacjenci z MZL stanowili 19% (76 pacjentów).

Badanie MAGNIFY składało się z fazy indukcji, w której wszyscy pacjenci stosowali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem oraz z fazy podtrzymującej porównującej stosowanie z monoterapią rytuksymabem (R-LEN vs RTX). Dla subpopulacji pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej dostępne są jedynie wyniki z fazy indukcji. Mediana PFS w tej podgrupie wyniosła 41,2 miesiąca, natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniosła 39 miesięcy. Odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 64% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 39% pacjentów.

W badaniu AUGMENT nie wyodrębniono wyników bezpieczeństwa dla subpopulacji MZL. W przypadku populacji obejmującej chorych z FL stopnia 1-3a oraz MZL do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (AE) należały: zmęczenie (47% pacjentów), neutropenia (43%), biegunka (37%), nudności (30%) i zaparcia (30%). AE 3. lub 4. stopnia odnotowano u 69% pacjentów. AE stopnia 3/4 obserwowane u \geq 5% pacjentów obejmowały: neutropenię (37%) (w u 10 pacjentów [3%] odnotowano gorączkę neutropeniczną), leukopenię (8%), trombocytopenię (6%), niedokrwistość (5%) i zmęczenie (5%). Najczęstszym powodem wycofania się pacjentów z badania była progresja choroby. Neutropenia stanowiła najczęstsze AE prowadzące do przerwania terapii lenalidomidem (6% pacjentów) lub rytuksymabem (3% pacjentów).

Badanie Kiesewetter 2017 (AGMT MALT-2) obejmowało dorosłych pacjentów uprzednio leczonych z chłoniakiem typu MALT (jeden z podtypów chłoniaka strefy brzeżnej). 20% uczestników badania otrzymało więcej niż dwie wcześniejsze linie leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 27 miesięcy. Do badania pierwotnie włączono 50 pacjentów, ostatecznie wyniki dostępne były dla 46 pacjentów.

W badaniu Kiesewetter 2017 u pacjentów przyjmujących lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 80% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 54% pacjentów. Neutropenia 3. stopnia wystąpiła u 15% pacjentów, anemia 3. stopnia u 2% pacjentów, leukopenia 3. stopnia u 4%, natomiast neutropenia 4. stopnia u 4% pacjentów.

W badaniu praktyki klinicznej Kiesewetter 2019, przedstawiającym retrospektywną analizę wyników 68-miesięcznej fazy follow-up badania Kiesewetter 2017, odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 74% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 54% pacjentów. Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem wyniósł 92%. Mediana PFS wyniosła 72,3 miesiąca (95%CI: 48,7-95,9 mies.). U pacjentów z pozażołądkowym pierwotnym umiejscowieniem chłoniaka odnotowano istotnie statystycznie dłuższy czas PFS niż u pacjentów z chłoniakiem pochodzenia żołądkowego ($p = 0,039$).

Badanie Sanchhi 2016 obejmowało uprzednio leczonych dorosłych pacjentów z nawrotowym chłoniakiem w strefie brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmatycznym (LPL) i małym chłoniakiem limfocytowym (SLL). 82% uczestników badania otrzymało dwie wcześniejsze linie leczenia, pozostali – trzy wcześniejsze linie leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 35 miesięcy (zakres 6 do 73 miesięcy, liczba podanych cykli leczenia wyniosła 6). Spośród 39 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, pacjenci z MZL stanowili 21% (8 pacjentów).

W badaniu Sanchhi 2016 nie wyodrębniono wyników dla subpopulacji MZL. W populacji ogólnej u pacjentów przyjmujących lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) odpowiedź na leczenie (ORR) odnotowano u 54% pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą (CR) u 18% pacjentów. Mediana PFS wyniosła 22 miesiące (95% CI: 11-39). W czasie 35-miesięcznego okresu obserwacji odnotowano 14 zgonów (36%). Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (stopień >2) były neutropenia (56%), trombocytopenia (10%), niedokrwistość (10%) i zakażenie (10%). Odnotowano 11 (28%) przypadków toksyczności niehematologicznej stopnia 3. Żaden pacjent nie zmarł z powodu toksyczności podczas leczenia.

Chłoniak z komórek płaszczka

Do analizy włączono 3 prospektywne badania kliniczne, w których raportowano wyniki dotyczące skuteczności schematu R-LEN w populacji pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL): badanie randomizowane III fazy MAGNIFY (wyniki dostępne tylko w postaci doniesień) oraz jednoramienne badania II fazy: Wang 2012/2015 oraz Chong 2015/Gupta 2021.

Badanie MAGNIFY składało się z fazy indukcji, w której wszyscy pacjenci stosowali lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem oraz z fazy podtrzymującej porównującej stosowanie z monoterapią rytuksymabem (R-LEN vs RTX). Dla subpopulacji pacjentów z MCL (n=73) dostępne są jedynie wyniki z fazy indukcji raportowane w ramach analizy okresowej (data odcięcia danych 08.2020 r., mediana okresu obserwacji 31,7 mies. (zakres: 0,6-79,6)). Mediana PFS w tej podgrupie wyniosła 28,0 miesięcy (95%CI: 8,6; 34,3). Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji po 12 miesiącach wyniósł 57%. Odpowiedź na leczenie odnotowano u 37/73 (51%) pacjentów, w tym odpowiedź całkowitą oraz częściową odpowiednio u 25/73 (34%) i 12/73 (16%) pacjentów. Medianę czasu trwania odpowiedzi na leczenie oszacowano na 31,6 miesięcy (95% CI: 25,6; NR), a mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,8 miesięcy (95% CI: 2,4; 11,0).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie terapii należały: neutropenia (51%), zmęczenie (44%), biegunka (32%), zaparcie (28%), kaszel (28%), duszność (26%) oraz nudności (26%). Neutropenię 3. lub 4. stopnia raportowano u 46% pacjentów. Pozostałe zdarzenia 3. lub 4. stopnia obserwowano u mniej niż 11% pacjentów.

Badanie Wang 2012/2015 obejmowało pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Mediana uprzednich linii leczenia wyniosła 2 (zakres 1-4). Zgodnie z wynikami podanymi w abstrakcie Wang 2015 (mediana okresu obserwacji: 24,7 mies.), odpowiedź na leczenie odnotowano u 26/46 (56,5%). Całkowitą, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby obserwowano odpowiednio u 16/46 (34,8%), 10/46 (21,7%) i 10/46 (21,7%) pacjentów. U 10/46 (20%) wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 20,9 miesiąca (95% CI: 10,9; nie osiągnięto). Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 1,8 mies. (zakres: 1,6-7,7 mies.).

Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 24,6 mies. (95%CI: 16,8; 33,7), a mediana czasu do progresji choroby 14,1 mies. (95% CI: 8,2; 26,7). Wskaźnik przeżycia całkowitego po 12 miesiącach, 2 i 5 latach terapii wyniósł odpowiednio 82,6%, 52,2% and 26,1%. Wskaźnik 12 mies. i 24. mies. PFS oszacowano na poziomie odpowiednio 53,1% oraz 39,9%.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej Wang 2012 (mediana okresu obserwacji: 23,1 mies.). W ramach toksyczności hematologicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano neutropenię (29/44 pacjentów), limfopenię (16/44 pacjentów), leukopenia (13/44 pacjentów) oraz małopłytkowość (10/44 pacjentów). Gorączka neutropeniczna wystąpiła u 2 pacjentów.

Do badania Chong 2015 (mediana okresu obserwacji 39,2 mies.) włączono pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL), chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL), chłoniakiem limfoplazmocytowym, chłoniakiem z małych limfocytów (SLL) lub chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), u których wystąpiła oporność na leczenie rytuksymabem. Mediana PFS w podgrupie pacjentów z MCL wyniosła 24,4 miesięcy. Wskaźnik ORR po zakończeniu terapii R-LEN wyniósł 6/11 (55%). U wszystkich 6 pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 22,1 miesiąca.

Zaktualizowane wyniki badania Chong 2015 raportowano w abstrakcie Gupta 2021. Dla okresu obserwacji wynoszącego 10,5 roku (mediana), 1 pacjent z MCL pozostawał w całkowitej remisji. Wskaźnik 5- i 10-letniego przeżycia oszacowano na poziomie odpowiednio 50% oraz 36%. Natomiast wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby po 5-ciu i 10-ciu latach terapii wyniósł 25%.

Bezpieczeństwo analizowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania (populacja ogólna tj. FL, MCL + MZL + SLL, N=50). Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane stanowiły zaburzenia żołądkowo-jelitowe (74%), zmęczenie (62%), neutropenia 3.-4. stopnia (34%), wysypka (26%), zaostrzenie wcześniej istniejących neuropatii obwodowych (20%) i bóle mięśni (18%).

Dodatkowo, do przeglądu włączono obserwacyjne, retrospektywne badanie Wang 2017 (MCL-004), którego celem była ocena efektywności klinicznej lenalidomidu w monoterapii lub w skojarzeniu w populacji pacjentów z MCL, u których wystąpił nawrót/progresja lub nietolerancja po zastosowaniu ibrutyribu.

Odpowiedź na leczenie odnotowano u 3/11 (27%) pacjentów stosujących leczenie skojarzone LEN + RYT (pierwszorzędowy punkt końcowy). Całkowitą, częściową odpowiedź lub stabilizację choroby obserwowano

odpowiednio u 1/11 (9%), 2/11 (18%) i 1/11 (9%), pacjentów. U 3/11 (27%) wystąpiła progresja lub nawrót choroby. Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie²¹ wyniosła 20 miesięcy (95% CI: 10,9; nie osiągnięto).

Ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowano u 4/11 (36%) pacjentów z MCL. Leczenie z powodu wystąpienia AE przerwano w 2/11 (18%) pacjentów.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Ze względu na fakt, iż produkt leczniczy Minjuvi w skojarzeniu z lenalidomidem był oceniany w Agencji w ramach TLI w 2022 r., uzyskując pozytywną ocenę, analiza kliniczna w niniejszym opracowaniu stanowiła aktualizację i podsumowanie danych klinicznych przedstawionych w opracowaniu nr 15/2022 Minjuvi. Natomiast w ramach przeprowadzonego wyszukiwania aktualizacyjnego do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa Tafa + LEN w populacji z nawrotowym/ opornym na leczenie DLBCL włączono publikację Cordoba 2022 stanowiącą przegląd systematyczny, w którym z zastosowaniem metodyki umożliwiającej porównanie pośrednie z dostosowaniem dokonano porównania Tafa+LEN vs POLA-RB, R-B i R-GemOx. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano porównanie z POLA-RB i R-GemOx. Do analizy włączono badanie L-MIND (badanie rejestracyjne dla Tafa-LEN), jednoramienne badanie kliniczne fazy 2, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Tafa + LEN z kontynuacją Tafa w monoterapii w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek krwiotwórczych którzy otrzymali ≥ 1 , lecz nie więcej niż 3 wcześniejsze terapie, w tym ≥ 1 terapię anti-CD20 (N=80). Dla POLA-RB włączono badanie Sehn wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu POLA-RB vs R-B w populacji dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do SCT, którzy otrzymali ≥ 1 wcześniejszą terapię (n=40). Dla terapii R-GemOx włączono badanie Mounier 2013 – wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie kliniczne 2 fazy, oceniające skuteczność schematu R-GEMOX w populacji pacjentów od 18 do 75 r.ż. z nawrotowym/opornym DLBCL niekwalifikujących się do chemioterapii wysokodawkowej, którzy otrzymali ≥ 1 do 2 wcześniejszych terapii (N=49).

W przypadku porównania z POLA-RB dla punktów końcowych – OS i PFS, na podstawie wykresów hazardów zdecydowano się na przeprowadzenie analizy w podziale na okresy do 4-miesiący i po 4 miesiącach obserwacji. W wyniku analizy zaobserwowano IS różnicę na korzyść Tafa + LEN vs POLA-RB w zakresie OS po 4 mies. obserwacji (HR=0,41, 95%CI: 0,19; 0,90, p=0,026). Natomiast nie zaobserwowano IS różnic w okresie do 4 mies. (HR=1,82, 95%CI: 0,58; 5,65, p=0,302). Dla parametru PFS nie zaobserwowano IS różnic bez względu na analizowany okres. Analiza danych z dostosowaniem populacji wiązała się z istotnie statystycznie dłuższym czasem trwania odpowiedzi w przypadku stosowania Tafa + LEN vs POLA-RB (HR=0,34, 95%CI 0,12; 0,98). Nie zaobserwowano IS różnic w zakresie oceny parametrów ORR i CRR.

Porównanie Tafa + REN z R-GemOx cechuje się poważnymi ograniczeniami ze względu na fakt, iż do badania Mounier 2013 kwalifikowano pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej rytuksymabu. Tymczasem w badaniu L-MIND wszyscy pacjenci stosowali we wcześniejszej linii leki anti-CD20.

W przypadku wszystkich ocenianych punktów końcowych wyniki z dopasowaniem populacji nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

We wnioskach z analizy autorzy wskazali, na poprawę OS w przypadku zastosowania Tafa+LEN vs POLA-RB. Podkreślono jednak ograniczenia interpretacji wyników analizy MAIC.

Do raportu dla produktu Minjuvi z 2022 r. włączono wyżej opisane badanie jednoramienne L-MIND oraz retrospektywną analizę R-MIND2.

W raporcie dla produktu Minjuvi przedstawiono dane z badania L-MIND dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 42,7 miesiąca (95%CI: 38,0-47,2) (data odcięcia: 30.10.2020 r.). Mediana OS wyniosła 33,5 miesiąca (95% CI: 18,3-NR). Odsetek pacjentów z ORR z potwierdzonymi CR/PR wyniósł 57,5% (95% CI: 45,9-68,5) - odsetek CR: 40,0% (95% CI: 28,8-51,0), odsetek PR 17,5% (95% CI: 9,8-27,3).

Mediana czasu obserwacji dla PFS wyniosła 33,9 miesiąca, a mediana PFS wyniosła 11,6 miesiąca (95% CI: 6,3-45,7). Mediana DOR wyniosła 43,9 miesiąca (95% CI: 26,1-NR).

W zakresie bezpieczeństwa 79% pacjentów wymagało przerwania leczenia, z czego 73,4% ze względu na zdarzenia niepożądane. Czasowe przerwanie leczenia nastąpiło u 34,6% pacjentów, a u 15% doszło do trwałego zaprzestania stosowania tafasytamabu w związku z działaniami niepożądanymi. U 45,7% pacjentów zmniejszono stosowaną dawkę leku. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAEs) obejmowały w fazie monoterapii neutropenię (27,5%), kaszel (22,5%), biegunkę (22,5%), zapalenie nosogardzieli (15%), gorączkę (15%), a w przypadku terapii skojarzonej były to: neutropenia (48,8%), anemia (33,8%), trombocytopenia (31,3%), biegunka (28,8%), astenia (23,8%) (większość wymienionych działań niepożądanych miała stopień 1. lub 2.).

²¹ DOR zdefiniowano jako czas od początku uzyskania odpowiedzi na leczenie (\geq PR) do nawrotu choroby, progresji choroby lub śmierci

Najczęstszymi TEAEs stopnia ≥ 3 . były neutropenia (49%), małopłytkowość (17%) i gorączka neutropeniczna (12%) – dwa ostatnie związane były tylko z fazą terapii skojarzonej. Najczęstszymi SAEs były natomiast: zapalenie płuc (7 pacjentów [8,6%]), gorączka neutropeniczna (5 pacjentów [6,2%]), zatorowość płucna (3 pacjentów [3,7%]), zapalenie oskrzeli, zakażenie dolnych dróg oddechowych, migotanie przedsionków i zastoinowa niewydolność serca (we wszystkich przypadkach po 2 pacjentów [2,5%]).

Dane z abstraktu Duell 2022 do badania L-MIND, dotyczące mediany okresu obserwacji wynoszącej 4,3 lata, wykazały, że 23 z 27 pacjentów pozostawało przy życiu. Jeden pacjent został utracony z obserwacji, jeden zmarł z nieznaną przyczyną. Dwóch pacjentów zmarło z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z leczeniem. Trzynastu pacjentów pozostawało na terapii, w tym u 6 leczenie trwało ≥ 5 lat. 14 pacjentów przerwało terapię TAFA po ≥ 2 latach z powodu progresji choroby (n=4), decyzji lekarza/pacjenta (n=8) i niezwiązanych z leczeniem śmiertelnych AE (n=2: COVID-19, zdarzenia sercowo naczyniowe).

W retrospektywnym badaniu kohortowym RE-MIND2 porównano pacjentów z dopasowanej kohorty badania L-MIND stosującej tafasytamab + LEN do pacjentów z kohorty obserwacyjnej RE-MIND2 (pacjenci w wieku ≥ 18 lat z histologicznie potwierdzonym DLBCL, którzy otrzymali ≥ 2 terapie systemowe z powodu DLBCL (w tym ≥ 1 terapię anti-CD20). W ramach badania porównano wnioskowane skojarzenie z (POLA- RB), rytuksymab + LEN (R2) i CD19 CAR-T (CAR-T). W zakresie przeżycia całkowitego odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania TAFA + LEN vs POLA-RB (HR=0,44, 95% CI: 0,20-0,96; p=0,038) i R2 (HR=0,44, 95% CI: 0,22-0,84; p=0,014). Nie odnotowano IS różnicy na korzyść TAFA + LEN vs CAR-T (HR=0,95, 95% CI: 0,47-1,91; p=0,891). ORR wyniósł 62,5% (15/24) dla TAFA + LEN vs 58,3% (14/24) dla POLA-RB (p=1.000), 63,6% (21/33) vs 30,3% (10/33) dla R2 (p =0,013) i 59,5% (22/37) vs 75,7% (28/37) dla CAR-T (p=0,214). Poprawę wyników zaobserwowano również w przypadku stosowania TAFA + LEN w przypadku innych drugorzędowych punktów końcowych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami, prognozowane w I roku refundacji wydatki inkrementalne wyniosły:

- [] mln zł (min.: []; maks.: []) dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowy w stopniu 1-3a (ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7);
- 5,08 mln zł dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z uprzednio leczonym chłoniakiem strefy brzeżnej (ICD-10: C85.1, C85.7);
- 3,57 mln zł dla skojarzenia lenalidomid z rytuksymabem w populacji z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7);
- [] mln zł (maks.: []) dla skojarzenia lenalidomid z tafasytamabem w populacji z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) u dorosłych pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C83, C83.2, C83.3, C83.4, C83.6, C83.8).

Oszacowane łącznie koszty inkrementalne wyniosły [] mln zł w wariancie podstawowym, spośród których największy udział ma skojarzenie lenalidomidu z tafasytamabem tj. [].

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z liczebnością populacji po wprowadzeniu lenalidomidu do refundacji w ramach wskazań off-label. Należy zaznaczyć, że:

- zapisy katalogu chemioterapii nie wskazują szczegółowych kryteriów kwalifikacji;
- oszacowania oparto o opinie ekspertów klinicznych – w analizie przyjęto liczebność maksymalną populacji, należy przy tym zaznaczyć, że opinie ekspertów w tym zakresie były zbliżone.

Kolejnym istotnym ograniczeniem analizy jest brak modelowania kosztów względem:

- parametrów klinicznych wpływających na brak możliwości kontynuowania leczenia np. progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności – przyjęto wariant maksymalny;
- stopniowego wejścia chorych do leczenia w skali roku;
- różnych możliwych schematów dawkowania, w tym możliwości modyfikacji i zmniejszenia dawki lenalidomidu;
- brak uwzględnienia wszystkich dostępnych komparatorów, ze względu na brak adekwatnych danych dotyczących przejścia rynku.

Należy zaznaczyć, że powyższe ograniczenia wpływają na zawyżenie oszacowanego wpływu na budżet.

Przedstawiona w opracowaniu analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Chłoniak grudkowy

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 5 publikacji, w których odniesiono się do terapii pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN 1.2023), European Society for Medical Oncology z 2020 r. (ESMO 2020), Society for Immunotherapy of Cancer z 2020 r. (SITC 2020) oraz wytyczne British Society for Haematology z 2020 r. (BSH 2020).

Najnowsze wytyczne NCCN 1.2023 wymieniają lenalidomid + rytuksymab (R-LEN) jako jeden z sugerowanych schematów terapii w I. leczenia chłoniaka grudkowego w stopniu 1-2. Natomiast wytyczne polskie PTOK 2020 wymieniają skojarzenie R-LEN jako opcję leczenia bez określenia stopnia zaawansowania FL. Wytyczne amerykańskie (SITC 2020) wymieniają skojarzenie R-LEN jako opcję leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym o małej masie guza.

Europejskie wytyczne ESMO zaznaczają, że lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem można rozważyć u pacjentów z nawrotowym chłoniakiem grudkowym z krótkimi remisjami po zastosowaniu chemioterapii. Natomiast w wytycznych brytyjskich skojarzenie lenalidomid ± rytuksymab wymieniane jest jako opcja terapii eksperymentalnej. Ponadto w wytycznych NCCN 1.2023 oraz PTOK 2020 zaznaczono, że postępowanie w chłoniaku grudkowym stopnia 3a powinno być dobierane indywidualnie, gdyż nie ma jednolitej strategii terapeutycznej u chorych z tym podtypem FL.

Wśród innych preferowanych opcji leczenia 1. linii chłoniaka grudkowego wskazuje się: bendamustyna + rytuksymab lub obinituzumab, schemat CHOP + rytuksymab lub obintuzumab, schemat CVP + rytuksymab lub obintuzumab (NCCN 1.2023, ESMO 2020, PTOK 2020).

W ramach wyszukiwania wytycznych refundacyjnych odnaleziono 1 dokument NICE 2018, w którym wskazano, iż postępowanie w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla substancji czynnej lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem zostało zawieszono (w świetle informacji przekazanych przez firmę).

Chłoniak strefy brzeżnej

Na przeszukiwanych stronach odnaleziono 5 wytycznych klinicznych, w których odniesiono się do leczenia pacjentów z różnymi typami chłoniaków strefy brzeżnej: wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020), National Comprehensive Cancer Network z 2023 r. (NCCN 1.2023), European Society for Medical Oncology z 2020 r. (ESMO 2020), Society for Immunotherapy of Cancer z 2020 r. (SITC 2020) oraz wytyczne British Society for Haematology z 2018 r. (BSH 2018).

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają schemat lenalidomid + rytuksymab jako jedną z możliwych terapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka strefy brzeżnej u dorosłych chorych.

W polskich wytycznych PTOK 2020, podobnie jak w wytycznych ESMO 2020, rozróżniono trzy podtypy chłoniaków strefy brzeżnej: śledzionowy (SMZL), węzłowy (NMZL) oraz pozawęzłowy (EMZL). Schemat lenalidomidu z rytuksymabem zalecany jest w leczeniu węzłowego oraz pozawęzłowego chłoniaka strefy brzeżnej, natomiast w śledzionowym MZL brak jest odniesienia do tej terapii. Wg wytycznych PTOK 2020 leczenie chłoniaka NMZL jest analogiczne do leczenia chłoniaków grudkowych (FL), a pozostałe zalecane opcje terapeutyczne to: immunochemioterapia (obinutuzumab ± bendamustyna, rytuksymab + bendamustyna), rytuksymab w monoterapii, idelalisib (w przypadku oporności na rytuksymab) lub w ramach trzeciej lub dalszych linii – copanlisib lub duvelisib.

Wytyczne NCCN 1.2023 jako preferowane terapie w drugiej linii leczenia MZL oprócz skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem wymieniają również: schematy bendamustyny z rytuksymabem lub obinutuzumabem (jedynie w przypadku brak wcześniejszego leczenia bendamustyną) oraz inhibitory BTK (akalabrutynib lub zanubrutynib). Jako rekomendowane w drugiej kolejności wymieniane są: ibrutinib, rytuksymab w monoterapii, lenalidomid z obinutuzumabem oraz w przypadku osób starszych lub niepełnosprawnych – skojarzenie rytuksymabu z chlorambucylem lub cyklofosfamidem. W trzeciej lub dalszych liniach zalecany jest copanlisib lub terapia CAR-T (akcykabtagen cyloleucel).

Pozostałe odnalezione wytyczne zalecają głównie wyżej wymienione opcje terapeutyczne. Wytyczne BSH 2018 oraz ESMO 2020 dodatkowo wskazują, aby u wszystkich pacjentów z MZL żołądka niezależnie od stopnia zaawansowania, zastosować terapię eradykacyjną *Helicobacter pylori* (inhibitory pompy protonowej).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w analizowanym wskazaniu.

Chłoniak z komórek płaszczka

Odnaleziono trzy publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie postaci chłoniaków z komórek płaszczka: NCCN 1.2023, BSH 2018, ESMO 2017. We wszystkich wytycznych wskazuje się na indywidualny dobór terapii do pacjenta, ze względu na konieczność dopasowania leczenia do wcześniej stosowanych terapii, stanu pacjenta, chorób współistniejących oraz w zależności od odpowiedzi i toksyczności wcześniejszych terapii. W przypadku nawrotów zaleca się stosowanie m.in. inhibitorów BTK, lenalidomidu w skojarzeniu rytuksymabem (jeśli nie można zastosować inhibitorów BTK) lub terapii systemowych, które nie były stosowane wcześniej. W wytycznych ESMO 2017 wskazano, że można powtórzyć stosowaną wcześniej terapię, na którą uzyskano zadowalającą odpowiedź, jeśli czas remisji był długi (>24 miesięcy).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dla skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w analizowanym wskazaniu.

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Odnaleziono 3 publikacje zaleceń klinicznych, w których odniesiono się do leczenia nawrotowej lub opornej na leczenie postaci chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu: NCCN 1.2023, SITC 2020 oraz PTOK 2020. W najnowszych wytycznych NCCN 1.2023 wśród preferowanych terapii II i kolejnych linii, wskazano POLA-RB lub Tafa-Len. Jako alternatywę do preferowanych schematów rekomendowane są: terapia CAR-T; CEOP ± rytuksymab; DA-EPOCH ± rytuksymab; GDP ± rytuksymab; gemcytabina, oksaliplatyna ± rytuksymab lub rytuksymab w monoterapii. Dodatkowo w leczeniu określonych przypadków, oprócz substancji leczniczych wcześniej wymienionych, można także stosować: brentuksymab wędotyny, ibrutynib i lenalidomid ± rytuksymab. W polskich wytycznych PTOK 2020 nie wskazano konkretnych schematów. Przedstawiono jedynie informację, iż u chorych z R/R DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją jest zastosowanie POLA-RB. Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, chorzy z R/R DLBCL mogą być leczeni także piksantronem. W amerykańskich wytycznych SITC 2020 wskazano, że nie osiągnięto konsensusu w zakresie schematu chemio- i immunoterapii, a jako możliwe do zastosowania opcje obok technologii wnioskowanej wskazano POLA-RB, lenalidomid w monoterapii lub odpowiedni schemat chemioimmunoterapii ratunkowej (w tym R-GemOx lub R-GDP).

Odnaleziono 4 dokumenty rekomendacji refundacyjnych: pozytywną – Zorginstituut Nederland 2023, pozytywną warunkowo – HAS 2022, negatywną – CADTH 2022 oraz rekomendację G-BA 2022, w której wskazano, iż dane naukowe nie pozwalają na ocenę ilościową dodatkowej korzyści. W pozytywnej rekomendacji Zorginstituut Nederland 2023 podkreślono, iż stosowanie skojarzenia tafasytamabu z lenalidomidem wiąże się z wysokimi kosztami. W pozytywnej warunkowej decyzji HAS 2022 zarekomendowano refundację analizowanego skojarzenia w II linii leczenia, a w przypadku III i IV linii możliwość zastosowania uwarunkowano brakiem kwalifikacji pacjentów do terapii Kymriah i Yescarta. Wskazano na brak klinicznej wartości dodanej i zaznaczono konieczność przeprowadzenia ponownej oceny. W negatywnej rekomendacji CADTH 2022 wskazano na niewystarczające dowody odnoszące się do skuteczności analizowanego skojarzenia oraz niepewność w zakresie uzyskania lepszych wyników u pacjentów w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Chłoniak grudkowy

RELEVANCE

- Morschhauser 2018 Franck Morschhauser, M.D., Ph.D., Nathan H. Fowler, M.D. et. al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma, September 6, 2018 N Engl J Med 2018; 379:934-947 DOI: 10.1056/NEJMoa1805104
- Morschhauser 2022 Franck Morschhauser, MD, PhD; Loretta Nastoupil, MD; Pierre Feugier, MD et. al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma, J Clin Oncol 40:3239-3245. © 2022 by American Society of Clinical Oncology

SAKK 35/10

- Zucca 2019 Emanuele Zucca, Stephanie Rondeau, Anna Vanazzi et. al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy, 25 JULY 2019 | VOLUME 134, NUMBER 4 353, ©2019 by The American Society of Hematology

Przegląd systematyczny

- Wang 2022 Wang, Y., Zhou, S., Qi, X. et al. Efficacy of front-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Blood Cancer J. 12, 1 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00598-x>

Chłoniak strefy brzeżnej

AUGMENT

- Leonard 2019 Leonard JP. et; for the AUGMENT Trial Investigators. A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma Journal of Clinical Oncology 2019 37:14, 1188-1199

MAGNIFY

- Lansigan abstract 2019 Lansigan F. et al. Completed Induction Phase Analysis of Magnify: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. 2021 by The American Society of Hematology
- Lansigan abstract 2022 Lansigan F. et al. MAGNIFY Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed by Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Complete Induction Phase Analysis
- Lansigan poster 2022 Lansigan F. et al. Completed Induction Phase Analysis of MAGNIFY: Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed By Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Presented at the Annual Meeting of the British Society for Haematology; April 3-5, 2022

POZOSTAŁE

- Kiesewetter 2017 Kiesewetter B, et al. AGMT Investigators. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Blood. 2017 Jan 19;129(3):383-385. doi: 10.1182/blood-2016-06-720599. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27879257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879257/>
- Kiesewetter 2019 Kiesewetter B, et al. Prolonged follow-up on lenalidomide-based treatment for mucosaassociated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma)— Real-world data from the Medical University of Vienna. Hematological Oncology. 2019;37:345–351. <https://doi.org/10.1002/hon.2647>
- Sachhi 2016 Sacchi S, et al. Safety and efficacy of lenalidomide in combination with rituximab in recurrent indolent non-follicular lymphoma: final results of a phase II study conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. Haematologica. 2016 May;101(5):e196-9. doi: 10.3324/haematol.2015.139329. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26858355; PMCID: PMC5004354. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858355/>

Chłoniak z komórek płaszczka

MAGNIFY

- Magnify MCL Sharman JP, Melear JM, Yacoub A, Fanning SR, Andorsky DJ, Nowakowski GS, Rummel MJ, Lansigan F, Li J, Ahn JR, et al: induction r2 followed by maintenance in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: interim analysis from the phase 3b magnify study. Hematology, transfusion and cell therapy 2021; 43:S73

POZOSTAŁE

Chong 2015	Chong EA: Long-term outcomes of lenalidomide and rituximab in rituximab-resistant patients with indolent B cell and mantle cell lymphomas. Blood 2017; Conference(Supplement 1):no
Gupta 2021	Gupta A, Schuster S, Svoboda J, et al. Lenalidomide plus rituximab in patients with rituximab-resistant indolent b-cell and mantle cell lymphomas: 10-year follow-up. Presented at: European Hematology Association 2021; June 9-17, 2021
Wang 2015	Wang Y: Lenalidomide in combination with rituximab for relapsed or refractory mantle cell lymphoma: Updated analysis of a phase 2 trial. Journal of clinical oncology 2015; Conference(var.pagings):
Wang 2017	Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). J Hematol Oncol. 2017;10:171-179. 77

Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Cordoba 2022	Cordoba R, Prawitz T, Westley T, Sharma A, Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison, Adv Ther (2022) 39:2668-2687
Duell 2022	Duell J, Jurczak W, Liberati A, et al., L-MIND: Safety and Efficacy of Tafasitamab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma on Treatment for at Least 2 Years, Poster No. 2937
L-MIND	Duell J, Maddocks K.J., González-Barca E, et al., Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 2021 vol. 106(9): 2417-2426. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196165/
RE-MIND2	Nowakowski G.S., Yoon D.H., Mondello P., Joffe E., et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus Pola-BR, R2, and CAR T: Comparing Outcomes from RE-MIND2, an Observational, Retrospective Cohort Study in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood Conference: 63rd ASH Annual Meeting. Atlanta United States. 138(suppl 1) (pp 183), 23 Nov 2021. [Conference Abstract] https://ashpublications.org/blood/article/138/Supplement%201/183/481261/Tafasitamab-Plus-Lenalidomide-Versus-Pola-BR-R2

Rekomendacje kliniczne

ASH 2022	Michele Merli, Luca Arcaini; Management of marginal zone lymphomas. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2022; 2022 (1): 676-687. doi: https://doi.org/10.1182/hematology.2022000362
BSH 2016	Chaganti S, Illidge T, Barrington S, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2016 Jul;174(1):43-56. doi: 10.1111/bjh.14136. Epub 2016 May 16. PMID: 27196701.
BSH 2018	McKay P, Leach M, Jackson B, et al. Guideline for the management of mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2018 Jul;182(1):46-62. doi: 10.1111/bjh.15283. Epub 2018 May 16. PMID: 29767454.
BSH 2020	McNamara C, Montoto S, Eyre TA, Ardeshtna K, Burton C, Illidge T, Linton K, Rule S, Townsend W, Wong WL, McKay P. The investigation and management of follicular lymphoma. Br J Haematol. 2020 Nov;191(3):363-381. doi: 10.1111/bjh.16872. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32579717.
ESMO 2020	Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33249059.
ESMO 2020	Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Jan;31(1):17-29. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.010. Epub 2019 Dec 4. Erratum in: Ann Oncol. 2022 Dec 16; PMID: 31912792.
ESMO 2015	Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304. PMID: 26314773.
ESMO 2017	Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223. PMID: 28881919.
NCCN 1.2023	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): B-Cell Lymphomas Version 1.2023 – January 25, 2023. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf

PTOK 2020	Warzocha K. 2.13 Chłoniaki rozlane z duzych komorek B. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory złośliwe 2020 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf
PTOK 2020	Kalinka E.. 2.13 Chłoniaki strefy brzeżnej. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory złośliwe 2020 http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chloniaki_strefy_brzeznej_200520.pdf
PTOK 2020	Ewa Lech-Marańda 2.11. Chłoniak grudkowy 2020 [data dostępu: 31.01.2023] http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf
SITC 2020	Neelapu SS, Adkins S, Ansell SM, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma. J Immunother Cancer. 2020 Dec;8(2):e001235. doi: 10.1136/jitc-2020-001235. Erratum in: J Immunother Cancer. 2021 Jan;9(1): PMID: 33361336; PMCID: PMC7768967.

Rekomendacje finansowe

AWMSG 2016	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (All Wales Medicines Strategy Group), Medicine recommendations / lenalidomide (Revlimid) https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/lenalidomide-revlimid/
CADTH 2021	Lenalidomide Plus Rituximab Chemotherapy for Relapsed or Refractory Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. Health Technology Review 2021. https://www.cadth.ca/lenalidomide-plus-rituximab-chemotherapy-relapsed-or-refractory-indolent-b-cell-non-hodgkin
HAS 2017	Haute Autorité de Santé, REVLIMID (lénalidomide), https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751879/fr/revlimid-lenalidomide-immunosuppresseur
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, REVLIMID (lénalidomide). 23 september 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/revlimid_23092020_summary_ct18570.pdf
NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence: Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma. Technology appraisal guidance [TA627]. Published: 07 April 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/resources/lenalidomide-with-rituximab-for-previously-treated-follicular-lymphoma-pdf-82609022295493
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence Technology appraisal guidance: Lenalidomide for relapsed or refractory mantle cell lymphoma (terminated appraisal), March 2022 www.nice.org.uk/guidance/ta774
PBAC 2016	Public Summary Document, LENALIDOMIDE, ORAL CAPSULES, 5 MG, 10 MG, 15 MG, 25 MG, REVLIMID®, CELGENE PTY LTD. https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/lenalidomide-psd-july-2016
PBAC 2016	Public Summary Document, LENALIDOMIDE, ORAL CAPSULES, 5 MG, 10 MG, 15 MG, 25 MG, REVLIMID®, CELGENE PTY LTD. https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-07/lenalidomide-psd-july-2016
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium: Medicines advice / lenalidomide (Revlimid) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenalidomide-revlimid-nonsubmission-121116/
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium: Medicines advice / lenalidomide (Revlimid) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5465/lenalidomide-revlimid-fl-final-september-2020-for-website.pdf
AWMSG 2021	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tafasitamab-minjuvi/
CADTH 2023	CADTH Reimbursement Recommendation: Tafasitamab (Minjuvi), https://www.cadth.ca/tafasitamab
G-BA 2022	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/740/
HAS 2022	TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY, 30 MARCH 2022, tafasitamab, MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion, First assessment, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3312609/fr/minjuvi-tafasitamab-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b
NCPE 2023	Tafasitamab (Minjuvi) in combination with lenalidomide, HTA ID: 22008, https://www.ncpe.ie/drugs/tafasitamab-minjuvi-hta-id-22008/
NICE 2023	Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [ID3795], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10645

SMC 2023	Tafasitamab (Minjuvi), In combination with lenalidomide, followed by tafasitamab monotherapy, for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for autologous stem cell transplant (ASCT)., https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tafasitamab-minjuvi-full-smc2522/
Zorginstituut Nederland 2023	Pakketadvies sluisgeneesmiddel tafasitamab (Minjuvi®) voorde behandeling van R/R diffuus grootcellig B-cellymfoom, https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/kanker/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-tafasitamab-minjuvi

Pozostałe publikacje

Cerhan 2021	Cerhan JR, Habermann TM. Epidemiology of Marginal Zone Lymphoma. Ann Lymphoma 2021 Mar; 5:1. doi: 10.21037/aol-20-28. Epub 2021 Mar 30. https://aol.amegrouops.com/article/view/6993/html
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 31.08.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera
ChPL Minjuvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 13.06.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/minjuvi
ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 6.12.2022 r.) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid
Dada 2020	Dada R., Lenalidomide in indolent lymphoma ... balance the imbalance!, Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy, Volume 13, Issue 1, 2020, Pages 46-47, ISSN 1658-3876 https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.08.005
KRN	https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-strefy-brzeznej-typy-morfologiczne#page-main-image
Mp.pl	https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13
OT.4220.28.2022	Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia kompleksowej zmiany polegającej na utworzeniu jednego programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”, Data ukończenia: 7 listopada 2022 r.
Raport 15/2022	Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka niezłazniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT), Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 15/2022, Data ukończenia: 03.02.2022 r.

12. Załączniki

12.1. Projekt załącznika C.84.d. (wskazania off-label dla lenalidomidu w katalogu chemioterapii)

LENALIDOMIDUM

Stosowanie lenalidomidu w połączeniu z rytuksymabem w niżej wymienionych wskazaniach powinno być zgodne z rekomendacjami ESMO lub NCCN.

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
1.	LENALIDOMIDUM	C82.0	Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) KOMÓREK, GUZKOWY w przypadku: leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a
2.	LENALIDOMIDUM	C82.1	MIESZANY Z MAŁYCH WPUKLONYCH (SZCZELINOWATYCH = CLEAVED) I WIELKICH KOMÓREK, GUZKOWY w przypadku: leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a
3.	LENALIDOMIDUM	C82.7	INNE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO GUZKOWEGO w przypadku: leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a
1.	LENALIDOMIDUM	C83	CHŁONIAKI NIEZIARNICZE ROZLANE w przypadku leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
2.	LENALIDOMIDUM	C83.2	MIESZANY Z DUŻYCH I MAŁYCH KOMÓREK (ROZLANY) w przypadku leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
3.	LENALIDOMIDUM	C83.3	WIELKOMÓRKOWY (ROZLANY) w przypadku leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
4.	LENALIDOMIDUM	C83.4	IMMUNOBLASTYCZNY (ROZLANY) w przypadku leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Lp.	NAZWA SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ, JEŻELI DOTYCZY- DROGA PODANIA	KOD ICD-10	NAZWA ICD-10
5.	LENALIDOMIDUM	C83.6	NIEZRÓŻNICOWANY (ROZLANY) w przypadku leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
6.	LENALIDOMIDUM	C83.8	INNE POSTACIE ROZLANYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH w przypadku leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych
7.	LENALIDOMIDUM	C85.1	CHŁONIAK Z KOMÓREK B, NIEOKREŚLONY w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej
8.	LENALIDOMIDUM	C85.7	INNE OKREŚLONE POSTACIE CHŁONIAKA NIEZIARNICZEGO w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej albo leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka

12.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 42. Produkty lecznicze zawierające *lenalidomidum* znajdujące się w katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.)

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991466206	1120.0, Lenalidomid	1121,04	1177,09	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991450946		1681,56	1765,64	1750,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	05909991450953		2242,08	2354,18	2333,76	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991450960		2802,60	2942,73	2917,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991466220		560,52	588,55	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05055565770863		1111,32	1166,89	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05055565770870		1666,98	1750,33	1750,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05055565770887		2778,30	2917,22	2917,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05055565770856		555,66	583,44	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Aurovitas ²² , kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991472115		1111,32	1166,89	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991472207		1666,98	1750,33	1750,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991472245		2778,30	2917,22	2917,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Aurovitas, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991472092		555,66	583,44	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	08595112678558		1948,21	2045,62	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	08595112678565		2922,32	3068,44	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	08595112678572	4870,53	5114,06	2917,20	C.84.a.	bezpłatny	
Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	08595112678541	974,11	1022,82	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny	

²² Obecna nazwa produktu Lenalidomide Aurovitas to Lenalidomide Eugia, <https://www.mp.pl/pacient/leki/lek/101445.Lenalidomide-Eugia-Lenalidomide-Aurovitas-kapsulki-twarde>

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991425135		1111,32	1166,89	1166,88	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991425159		1666,98	1750,33	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991425197		2778,30	2917,22	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991425098		555,66	583,44	583,44	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg (blister)	21 szt. (blister)	03838989737627		1948,21	2045,62	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg (blister)	21 szt. (blister)	03838989737634		2922,32	3068,44	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg (blister)	21 szt. (blister)	03838989737641		4870,53	5114,06	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg (blister)	21 szt. (blister)	03838989737658		974,11	1022,82	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991471965		1111,32	1166,89	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991471972		1666,98	1750,33	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991471996		2778,30	2917,22	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991471941		555,66	583,44	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05901797710910		1123,20	1179,36	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05901797710996		1684,80	1769,04	1750,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05901797710934		2808,00	2948,40	2917,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05901797710903		561,60	589,68	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991451431		1111,32	1166,89	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991451455		1666,98	1750,33	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991451493		2778,30	2917,22	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991451394		555,66	583,44	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny

Nazwa postać i dawka leku	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD-10	PO
Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05907626709094		1950,48	2048,00	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05907626709100		2925,72	3072,01	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05907626709124		4876,20	5120,01	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05907626709070		975,24	1024,00	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	05909991470302		1111,32	1166,89	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	05909991470319		1666,98	1750,33	1750,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	05909991470333		2778,30	2917,22	2917,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	05909991470258		555,66	583,44	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991447830		1950,48	2048,00	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991447854		2925,72	3072,01	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991447892		4876,20	5120,01	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991447793		975,24	1024,00	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	06432100056047		1209,60	1270,08	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	06432100056054		1814,40	1905,12	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	06432100056061		3024,00	3175,20	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	06432100056030		604,80	635,04	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909991480301		1111,32	1166,89	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909991480318		1666,98	1750,33	1750,32	C.84.a.	bezpłatny
Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909991480332		2778,30	2917,22	2917,20	C.84.a.	bezpłatny
Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909991480288		555,66	583,44	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	05909990086702		14276,96	14990,81	1166,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	05909990086764		15059,12	15812,08	1750,32	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	05909990086771		16564,76	17393,00	2917,20	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.	bezpłatny
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	05909990086696		13616,86	14297,70	583,44	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.	bezpłatny

Wykaz wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach załącznika C.84.a w katalogu chemioterapii:

- C90.0 Szpiczak plazmocytowy w przypadku:
leczenia w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub melfalanem i prednizonem dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem plazmocytowym, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT),
albo
leczenia w skojarzeniu z deksametazonem dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia,
albo
monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym po przeszczepieniu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) stosowanym po pierwszej linii leczenia.

Wykaz wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach załącznika C.84.b w katalogu chemioterapii:

- D46 Zespoły mielodysplastyczne w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.0 Oporna niedokrwistość bez syderoblastów w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.1 Oporna niedokrwistość z syderoblastami w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.2 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.3 Oporna niedokrwistość z nadmiarem blastów z transformacją w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.4 Oporna niedokrwistość, nieokreślona w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.7 Inne zespoły mielodysplastyczne w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.
- D46.9 Zespół mielodysplastyczny, nieokreślony w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Wykaz wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach załącznika C.84.c w katalogu chemioterapii:

- C82.0 Z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) komórek, guzkowy w przypadku:
leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a.
- C82.1 Mieszany z małych wpuklonych (szczelinowatych = *cleaved*) i wielkich komórek, guzkowy w przypadku:
leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a.
- C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego w przypadku:
leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a.
- C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego w przypadku:
leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.

Tabela 43. Produkty lecznicze zawierające *rituximabum* znajdujące się w katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.)

Nazwa postać i dawka	Opak.	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	PO
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	05909990418817	1035.0, Rituximabum	2199,64	2309,62	1087,51	<3>C.51.	bezpłatny
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05909990418824		5500,55	5775,58	2718,77	<3>C.51.	bezpłatny
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	07613421032975		1035,72	1087,51	1087,51	<3>C.51.	bezpłatny
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	07613421032982		2589,30	2718,77	2718,77	<3>C.51.	bezpłatny
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	05415062360507		476,28	500,09	500,09	<3>C.51.	bezpłatny
Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	05415062360521		2381,40	2500,47	2500,47	<3>C.51.	bezpłatny

Wykaz wskazań objętych refundacją wg ICD-10 w ramach załącznika C.51. w katalogu chemioterapii:

- C81.0 Choroba Hodgkina, przewaga limfocytów
- C82.0 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) z małych komórek z wpuklonym jądrem
- C82.1 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy) mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek
- C82.7 Inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego)
- C82.9 Chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), nieokreślony
- C83.0 Chłoniak nieziarniczy rozlany z małych komórek

C83.1	Chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek z wpuklonym jądrem
C83.2	Chłoniak nieziarniczny rozlany mieszany z małych i dużych komórek
C83.3	Chłoniak nieziarniczny rozlany wielkokomórkowy
C83.4	Chłoniak nieziarniczny rozlany immunoblastyczny
C83.5	Chłoniak nieziarniczny rozlany limfoblastyczny
C83.6	Chłoniak nieziarniczny rozlany niezróżnicowany
C83.7	Guz Burkitta
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek b, nieokreślony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarnicznego
C85.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
C88.0	Makroglobulinemia Waldenströma
C88.1	Choroba łańcuchów ciężkich alfa
C88.2	Choroba łańcuchów ciężkich gamma
C88.3	Choroba immunoproliferacyjna jelita cienkiego
C88.7	Inne złośliwe choroby immunoproliferacyjne
C88.9	Złośliwe choroby immunoproliferacyjne, nieokreślone
C91.0	Ostra białaczka limfoblastyczna
C91.1	Przewlekła białaczka limfocytowa
C91.3	Białaczka prolimfocytarna
C91.4	Białaczka włochatokomórkowa (hairy-cell)
C91.7	Inna białaczka limfatyczna
C91.9	Białaczka limfatyczna, nieokreślona

12.3. Strategie wyszukiwania publikacji

12.3.1. Chłoniak grudkowy

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: lenalidomide[MeSH Terms]	3 389
2	Search: lenalidomide[Title/Abstract]	5 325
3	Search: Revlimid[Title/Abstract]	140
4	Search: Rituximab[MeSH Terms]	18 178
5	Search:Rituximab[Title/Abstract]	26 113
6	Search: Mabthera[Title/Abstract]	206
7	Search: Rituxan[Title/Abstract]	333
8	Search: "lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "follicular lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nodular Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Giant Follicular Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Cleaved-Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Follicular Mixed Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Brill Symmers Disease" OR "Small Follicular Center Cell Lymphoma"[Title/Abstract] Small Follicular Center Cell Lymphoma OR "Nodular Histiocytic Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Follicular Lymphomas"[Title/Abstract]	13 488
9	Search: ((lenalidomide[MeSH Terms]) OR (lenalidomide[Title/Abstract])) OR (Revlimid[Title/Abstract])	5 822
10	Search: (((Rituximab[MeSH Terms]) OR (Rituximab[Title/Abstract])) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract])	29 707
11	Search: (((((lenalidomide[MeSH Terms]) OR (lenalidomide[Title/Abstract])) OR (Revlimid[Title/Abstract])) AND (((Rituximab[MeSH Terms]) OR (Rituximab[Title/Abstract])) OR (Mabthera[Title/Abstract])) OR (Rituxan[Title/Abstract]))) AND ("lymphoma, follicular"[MeSH Terms] OR "follicular lymphoma"[Title/Abstract] OR "Nodular Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Giant Follicular Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Small Cleaved-Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Follicular Mixed Cell Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Brill Symmers Disease" OR "Small Follicular Center Cell Lymphoma "[Title/Abstract] Small Follicular Center Cell Lymphoma OR "Nodular Histiocytic Lymphoma"[Title/Abstract] OR "Follicular Lymphomas"[Title/Abstract])	104

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lenalidomide.ab,kf,ti.	15 696
2	Revlimid.ab,kf,ti.	462
3	Rituximab.ab,kf,ti.	59,746
4	Mabthera.ab,kf,ti.	443
5	Rituxan.ab,kf,ti.	695
6	follicular lymphoma.ab,kf,ti.	13719
7	Nodular Lymphoma.ab,kf,ti.	11
8	Giant Follicular Lymphoma.ab,kf,ti.	0
9	Small Cleaved Cell Lymphoma.ab,kf,ti.	41
10	Follicular Mixed Cell Lymphoma.ab,kf,ti.	5
11	Brill Symmers Disease.ab,kf,ti.	2
12	Small Follicular Center Cell Lymphoma.ab,kf,ti.	0
13	Small Follicular Center Cell Lymphoma.ab,kf,ti.	0

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
14	Nodular Histiocytic Lymphoma.ab,kf,ti.	1
15	1 or 2	15,829
16	3 or 4 or 5	60 149
17	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	13 761
18	15 and 16 and 17	355

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 25.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	489
2	lenalidomide	2 502
3	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1 497
4	Rituximab	5 750
5	MeSH descriptor: [Lymphoma, Follicular] explode all trees	356
6	follicular lymphoma	1 621
7	Nodular Lymphoma	173
8	Giant Follicular Lymphoma	2
9	Small Cleaved Cell Lymphoma	34
10	Follicular Mixed Cell Lymphoma	28
11	Brill Symmers Disease	1
12	Small Follicular Center Cell Lymphoma	51
13	#1 OR #2	2 502
14	#3 OR #4	5 750
15	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	1 790
16	#14 AND #15 AND #16	144

12.3.2. Chłoniak strefy brzeżnej

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 30.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp lenalidomide/	25 069
2	lenalidomide.af.	26126
3	Revlimid.af.	1582
4	1 or 2 or 3	261 41
5	exp rituximab/	101 722
6	rituximab.af.	108 180
7	MabThera.af.	2 326
8	Rituxan.af.	3 332
9	5 or 6 or 7 or 8	108 224
10	4 and 9	4 109
11	exp Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone/	9 967
12	marginal zone B-cell lymphoma.af.	1 628
13	extranodal marginal zone lymphoma.af.	783

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp lenalidomide/	25 069
14	splenic marginal zone lymphoma.af.	1 530
15	nodal marginal zone lymphoma.af.	657
16	(mucosa-associated lymphoid tissue and lymphoma).af.	8 340
17	MZL.af.	1 960
18	EMZL.af.	218
19	SMZL.af.	752
20	NMZL.af.	246
21	(MALT and lymphoma).af.	7 366
22	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	17 902
23	10 and 22	342
24	limit 23 to english	341
25	limit 23 to polish	0
26	limit 24 to human	331

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 26.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: lenalidomide[MeSH Terms]	3 392
2	Search: lenalidomide	5 830
3	Search: Revlimid	5 842
4	Search: ((lenalidomide[MeSH Terms]) OR (lenalidomide)) OR (Revlimid)	5 842
5	Search: rituximab[MeSH Terms]	18 202
6	Search: rituximab	29 726
7	Search: MabThera	29 738
8	Search: Rituxan	29 774
9	Search: (((rituximab[MeSH Terms]) OR (rituximab)) OR (MabThera)) OR (Rituxan)	29 786
10	Search: (((lenalidomide[MeSH Terms]) OR (lenalidomide)) OR (Revlimid)) AND (((rituximab[MeSH Terms]) OR (rituximab)) OR (MabThera)) OR (Rituxan)	508
11	Search: Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone[MeSH Terms]	5,294
12	Search: marginal zone B-cell lymphoma	7 148
13	Search: extranodal marginal zone lymphoma	1 660
14	Search: splenic marginal zone lymphoma	1 063
15	Search: nodal marginal zone lymphoma	7 181
16	Search: mucosa-associated lymphoid tissue	5 299
17	Search: MZL	617
18	Search: EMZL	124
19	Search: SMZL	334

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
20	Search: NMZL	106
21	Search: MALT	12 347
22	Search: (((((((((Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone[MeSH Terms]) OR (marginal zone B-cell lymphoma)) OR (extranodal marginal zone lymphoma)) OR (splenic marginal zone lymphoma)) OR (nodal marginal zone lymphoma)) OR (mucosa-associated lymphoid tissue)) OR (MZL)) OR (EMZL)) OR (SMZL)) OR (NMZL)) OR (MALT)	14 011
23	Search: (((lenalidomide[MeSH Terms]) OR (lenalidomide)) OR (Revlimid)) AND (((rituximab[MeSH Terms]) OR (rituximab)) OR (MabThera)) OR (Rituxan))) AND (((((((((Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone[MeSH Terms]) OR (marginal zone B-cell lymphoma)) OR (extranodal marginal zone lymphoma)) OR (splenic marginal zone lymphoma)) OR (nodal marginal zone lymphoma)) OR (mucosa-associated lymphoid tissue)) OR (MZL)) OR (EMZL)) OR (SMZL)) OR (NMZL)) OR (MALT)) Sort by: Publication Date	23

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	550
2	(lenalidomide) (Word variations have been searched)	2 520
3	(Revlimid) (Word variations have been searched)	226
4	#1 OR #2 OR #3	2 536
5	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1 684
6	(rituximab) (Word variations have been searched)	5 787
7	(MabThera) (Word variations have been searched)	438
8	(Rituxan) (Word variations have been searched)	135
9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	5 806
10	#4 AND #9	348
11	MeSH descriptor: [Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone] explode all trees	66
12	(marginal zone B-cell lymphoma) (Word variations have been searched)	221
13	(extranodal marginal zone lymphoma) (Word variations have been searched)	77
14	(splenic marginal zone lymphoma) (Word variations have been searched)	63
15	(nodal marginal zone lymphoma) (Word variations have been searched)	71
16	(mucosa-associated lymphoid tissue) AND (lymphoma) (Word variations have been searched)	98
17	(MZL) (Word variations have been searched)	166
18	(EMZL) (Word variations have been searched)	6
19	(SMZL) (Word variations have been searched)	10
20	(NMZL) (Word variations have been searched)	8
21	(MALT) AND (lymphoma) (Word variations have been searched)	142
22	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	421
23	#10 AND #22	65

12.3.3. Chłoniaki z komórek płaszczka

Tabela 50. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w bazie Medline (data wyszukiwania: 16.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "Lenalidomide"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,385
#2	Search: Lenalidomide[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	5 317
#3	Search: Revlimid[Title/Abstract] OR Revimid[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	149
#4	Search: #1 or #2 or #3 Sort by: Most Recent	5 819
#5	Search: "Rituximab"[Mesh] Sort by: Most Recent	18 157
#6	Search: rituximab[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	26 089
#7	Search: Mabthera[Title/Abstract] OR Rituxan[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	483
#8	Search: #5 or #6 or #7 Sort by: Most Recent	29 682
#9	Search: #4 and #8 Sort by: Most Recent	506
#10	Search: "Lymphoma, Mantle-Cell"[Mesh] Sort by: Most Recent	3 653
#11	Search: Mantle cell lymphoma[Title/Abstract] OR Mantle-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Mantle-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Mantle-Zone Lymphoma[Title/Abstract] OR Mantle-Zone Lymphomas[Title/Abstract] OR Centrocytic Small-Cell Lymphoma[Title/Abstract] OR Centrocytic Small-Cell Lymphomas[Title/Abstract] OR Diffuse Lymphocytic Lymphoma Poorly-Differentiated[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	6 018
#12	Search: #10 or #11 Sort by: Most Recent	6 439
#13	Search: #9 and #12 Sort by: Most Recent	82

Tabela 51. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w bazie Embase (data wyszukiwania: 16.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp mantle cell lymphoma/	14 054
2	"mantle cell lymphom*" .ab,kw,ti.	11 277
3	"Mantle-Zone Lymphoma*" .ab,kw,ti.	109
4	"Centrocytic Small-Cell Lymphoma*" .ab,kw,ti.	0
5	Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated .ab,kw,ti.	0
6	Centrocytic Small-Cell Lymphoma* .ab,kw,ti.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	15 624
8	exp lenalidomide/	25 168
9	lenalidomide .ab,kw,ti.	15 558
10	Revlimid .ab,kw,ti.	459
11	Revimid .ab,kw,ti.	12
12	8 or 9 or 10 or 11	26 222
13	exp rituximab/	102 197
14	rituximab .ab,kw,ti.	59 269
15	mabthera .ab,kw,ti.	437
16	Rituxan .ab,kw,ti.	687
17	riabni .ab,kw,ti.	2
18	ritemvia .ab,kw,ti.	2
19	ritucad .ab,kw,ti.	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
20	ritumax.ab,kw,ti.	0
21	rituxin.ab,kw,ti.	12
22	rituzena.ab,kw,ti.	0
23	rixathon.ab,kw,ti.	19
24	riximyo.ab,kw,ti.	3
25	ruxience.ab,kw,ti.	3
26	truxima.ab,kw,ti.	45
27	tuxella.ab,kw,ti.	0
28	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	105 875
29	12 and 28	4 038
30	7 and 29	880

Tabela 52. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 16.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lymphoma, Mantle-Cell] explode all trees	163
#2	(Mantle-Cell Lymphoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	746
#3	(Mantle-Zone Lymphoma*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#4	(Mantle Zone Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	97
#5	("mantle cell lymphoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	689
#6	(Centrocytic Small-Cell Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	(Diffuse Lymphocytic Lymphoma, Poorly-Differentiated):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	763
#9	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	489
#10	("lenalidomide"):ti,ab,kw	2 478
#11	(Revimid or Revlimid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190
#12	#9 or #10 or #11	2 494
#13	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1491
#14	(Mabthera or Rituxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	460
#15	("rituximab"):ti,ab,kw	5 653
#16	#13 or #14 or #15	5 673
#17	#12 and #16	340
#18	#8 and #17	74

12.3.4. Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Tabela 53. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z tafasitamabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "Lenalidomide"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,385
#2	Search: Lenalidomide[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	5 317
#3	Search: Revlimid[Title/Abstract] OR Revimid[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	149
#4	Search: #1 or #2 or #3 Sort by: Most Recent	5 819
#5	Search: "tafasitamab" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	26
#6	Search: tafasitamab[Title/Abstract] OR tafasitamab-cxix[Title/Abstract] OR monjuvi[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	48
#7	Search: #10 or #11 Sort by: Most Recent	51
#8	Search: minjuvi[Title/Abstract] – Spellcheck off Sort by: Most Recent	0
#9	Search: XmAb5574[Title/Abstract] OR XMAB-5574[Title/Abstract] OR MOR208[Title/Abstract] OR MOR-00208[Title/Abstract] OR MOR-208[Title/Abstract] OR MOR00208[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	21
#10	Search: (#10 or #11) OR (XmAb5574[Title/Abstract] OR XMAB-5574[Title/Abstract] OR MOR208[Title/Abstract] OR MOR-00208[Title/Abstract] OR MOR-208[Title/Abstract] OR MOR00208[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	61
#11	Search: "Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] Sort by: Most Recent	22,941
#12	Search: "Diffuse large B-cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse large B-cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "diffuse large b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoma large cell diffuse"[Title/Abstract] OR "lymphoma large lymphoid diffuse"[Title/Abstract] OR "DLBCL"[Title/Abstract] OR "histiocytic lymphoma diffuse"[Title/Abstract] OR "Non follicular lymphoma"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	17 092
#13	Search: ("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh]) OR ("Diffuse large B-cell lymphoma"[Title/Abstract]) OR "Diffuse large B-cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "diffuse large b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoma large cell diffuse"[Title/Abstract] OR "lymphoma large lymphoid diffuse"[Title/Abstract] OR "DLBCL"[Title/Abstract] OR "histiocytic lymphoma diffuse"[Title/Abstract] OR "Non follicular lymphoma"[Title/Abstract] Sort by: Most Recent	30,009
#14	Search: (((("tafasitamab"[Supplementary Concept]) OR ("tafasitamab"[Title/Abstract] OR "tafasitamab-cxix"[Title/Abstract] OR "monjuvi"[Title/Abstract])) OR (XmAb5574[Title/Abstract] OR XMAB-5574[Title/Abstract] OR MOR208[Title/Abstract] OR MOR-00208[Title/Abstract] OR MOR-208[Title/Abstract] OR MOR00208[Title/Abstract])) AND ("Lenalidomide"[MeSH Terms] OR "Lenalidomide"[Title/Abstract] OR "Revlimid"[Title/Abstract] OR "Revimid"[Title/Abstract])) Sort by: Most Recent	37
#15	Search: (((("tafasitamab"[Supplementary Concept]) OR ("tafasitamab"[Title/Abstract] OR "tafasitamab-cxix"[Title/Abstract] OR "monjuvi"[Title/Abstract])) OR (XmAb5574[Title/Abstract] OR XMAB-5574[Title/Abstract] OR MOR208[Title/Abstract] OR MOR-00208[Title/Abstract] OR MOR-208[Title/Abstract] OR MOR00208[Title/Abstract])) AND ("Lenalidomide"[MeSH Terms] OR "Lenalidomide"[Title/Abstract] OR "Revlimid"[Title/Abstract] OR "Revimid"[Title/Abstract])) AND ("Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "Diffuse large B-cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "Diffuse large B-cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "diffuse large b cell lymphoma"[Title/Abstract] OR "lymphoma large cell diffuse"[Title/Abstract] OR "lymphoma large lymphoid diffuse"[Title/Abstract] OR "DLBCL"[Title/Abstract] OR "histiocytic lymphoma diffuse"[Title/Abstract] OR "Non follicular lymphoma"[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent	32

Tabela 54. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z tafasytamabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tafasitamab/	245
2	tafasitamab.ab,kw,ti.	160
3	tafasitamab-cxix.ab,kw,ti.	4
4	monjuvi.ab,kw,ti.	2
5	tafasitamab-cxix.ab,kw,ti.	4
6	XMAB-5574.ab,kw,ti.	5
7	MOR-00208.ab,kw,ti.	0
8	MOR00208.ab,kw,ti.	7
9	XmAb5574.ab,kw,ti.	18
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	279
11	exp lenalidomide/	25 168
12	lenalidomide.ab,kw,ti.	15 558
13	Revlimid.ab,kw,ti.	459
14	Revimid.ab,kw,ti.	12
15	11 or 12 or 13 or 14	26 222
16	10 and 15	188
17	exp diffuse large B cell lymphoma/	23 273
18	"Diffuse large B-cell lymphoma*".ab,kw,ti.	31 895
19	diffuse large b cell lymphoma.ab,kw,ti.	300 95
20	lymphoma large lymphoid diffuse.ab,kw,ti.	1
21	DLBCL.ab,kw,ti.	23 119
22	histiocytic lymphoma diffuse.ab,kw,ti.	5
23	Non follicular lymphoma.ab,kw,ti.	31
23	17 or 18 or 19 or 20 or 321 or 22 or 23	42 575
25	12 and 48	188
26	16 and 25	165

Tabela 55. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z tafasytamabem w populacji pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 16.01.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	489
#2	("lenalidomide"):ti,ab,kw	2 478
#3	(Revimid or Revlimid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	190
#4	#9 or #10 or #11	2 494
#5	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#6	(tafasitamab):ti,ab,kw	37
#7	(tafasitamab-cxix OR monjuvi):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#8	(XmAb5574 OR XMAB-5574 OR MOR208 OR MOR-00208 OR MOR-208 OR MOR00208):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	#20 or #21 or #22	47
#10	#12 and #23	36
#11	MeSH descriptor: [Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse] explode all trees	491
#12	(diffuse large B cell lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 858
#13	("diffuse large B-cell lymphoma"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 582
#14	(DLBCL):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 243
#15	(lymphoma large lymphoid diffuse):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	72
#16	(histiocytic lymphoma diffuse):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
#17	(Non follicular lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	784
#18	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	2 517
#19	#24 and #32	33