



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Revlimid (lenalidomid)
we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony
(ICD-10: C85.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.136.2020

Data ukończenia: 28.10.2020 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” 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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 przedsiębiorcy Celgene Europe B.V.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Celgene Europe B.V.) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celgene Europe B.V.

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

Zakres wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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

ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych szpiku kostnego (ang. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
Ara-C	Arabinozyd cytozyny
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. Autologous stem cell transplantation)
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. Autologous hematopoietic stem cell transplantation)
BCR	Receptor limfocytów
BEAM	Schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny i melfalanu
BSC	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best supportive care)
CEOP	Schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, winkrystyny, prednizonu
CEPP	Schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, prednizonu, prokarbazyn
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CR	Odpowiedź całkowita na leczenie
CZN	Cena zbytu netto
DA-EPOCH	Schemat leczenia z zastosowaniem etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B
ECOG	Eastern cooperative oncology group
EFS	Mediana przeżycia wolnego od objawów (event free survival)
EMA	Europejska agencja leków (european medicines agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GCB	Podtyp chłoniaka DLBCL (Germinal center B-cell)
GDP	Schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny
GEMOX	Schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IFRT	Radioterapia pól zajętych (ang. Involved-field radiotherapy)
IS	Istotna statystycznie
IWRC	International workshop response criteria
KRN	Krajowy rejestr nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Z 2016 r., poz. 2142, z późn. Zm.)
LEN	Lenalidomid
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo zdrowia
NCCN	National comprehensive cancer network

nd	Nie dotyczy
NHL	Chłoniaki nieziarnicze (ang. Non-Hodgkin lymphomas)
NK	Komórki cytotoksyczne
non-GBC	Chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych
ORR	Całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>Overall response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. Overall survival)
OUN	Obwodowy układ nerwowy
PCNSL	Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PR	Odpowiedź częściowa na leczenie
PTOK	Polskie towarzystwo onkologii klinicznej
R-CHOP	Schemat chemioterapii zawierający rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i prednizon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
R-DHAP	Schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny
R-GDP	Schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu
R-ICE	Schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamid, karboplatyny, etopozytu
SD	Stabilna choroba (ang. Stable disease)
WBRT	Radioterapia całego mózgu

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	5
1. Podsumowanie	6
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	11
2.3. Oceniana technologia	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji.....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	19
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	20
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
8. Piśmiennictwo.....	28
9. Załączniki	30
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	30

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020 r. znak PLD.4530.2950.2020.1.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid, lenalidomid, kapsułki twarde á 25 mg,

we wskazaniu: chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1).

Zgodnie z załącznikiem do zlecenia analizowane wskazanie dotyczy chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z rozsiałym, wielogniskowym zajęciem mózgu u pacjentów, u których zastosowano intensywne leczenie chemio-immunoterapią z konsolidacją chemioterapią wysokodawkową wspomaganą autotransplantacją komórek macierzystych.

Produkt leczniczy Revlimid nie podlegał ocenie w Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%). W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem.

Według danych KRN w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych (ICD-10: C85) postawiono 833 osobom. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 10 709 pacjentów z rozpoznaniem C83 oraz 12 332 z rozpoznaniem C85. Zgodnie z publikacją ESMO 2016 pozawęzłowe DLBCL stanowią ok. 1%-5% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Chłoniaki z pierwotnym zajęciem centralnego układu nerwowego u pacjentów immunokompetentnych stanowią od 2% do 3% wszystkich guzów mózgu. Większość tych przypadków to DLBCL.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi w czasie prac nad raportem OT.422.114.2020 dla leku Kymriah we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B przedwczesny zgon został wskazany jako skutek następstwa choroby przez obydwu ekspertów (dr hab. Lidie Gil oraz prof. dr hab. Sebastiana Giebela).

Efektywność kliniczna i praktyczna

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii lenalidomidem

Do niniejszego opracowania włączono badanie Czuczman 2017 – RCT II/III fazy typu open-label, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w porównaniu do komparatora (wybór lekarza: gemcytabina, rytuksymab, etopozyd, oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL). Tam gdzie było to możliwe podano wyniki dla subpopulacji, która najbardziej odpowiadała charakterystyce dotyczącej wnioskowanego pacjenta wyszczególnionej w zleceniu MZ (>2 linia leczenia, podtyp non-GCB chłoniaka, stan po leczeniu ASCT).

Dodatkowo włączono 2 retrospektywne badania skuteczności praktycznej (Broccoli 2019 i Ayers 2020), w których przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B. Badanie Broccoli 2019 było badaniem jednoramiennym, natomiast badanie Ayers 2020 było badaniem kohortowym, gdzie skuteczność lenalidomidu porównano do skuteczności terapii opartych na bendamustynie i gemcytabinie.

Skuteczność

Badanie Czuczman 2017

W grupie pacjentów z chłoniakiem typu non-GCB nie odnotowano IS różnicy pomiędzy medianami przeżycia całkowitego dla lenalidomidu i komparatora. Mediana OS w grupie leczonej lenalidomidem wyniosła 32,3 tygodnia, natomiast mediana OS w grupie komparatora wyniosła 20,4 tygodnia (HR: 0,70, p=0,253). Wykazano natomiast IS dłuższą medianę PFS w grupie leczonej LEN wynoszącą 15,1 tygodnia, w porównaniu do grupy komparatora gdzie mediana wyniosła 7,1 tygodnia (HR: 0,50, p=0,021). Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród chorych z DLBCL typu non-GCB był wyższy w grupie LEN (28,6%), w porównaniu do grupy kontrolnej (11,5%). Różnica nie była jednak istotna statystycznie (p=0,179).

W badaniu Broccoli 2019 po 80 miesiącach obserwacji przeżycie całkowite (OS) wyniosło 27,7%, a przeżycie bez progresji choroby (PFS) w tym samym okresie – 14,6%. Mediana OS dla wszystkich pacjentów leczonych lenalidomidem wyniosła 12 mies., a mediana PFS 6 mies. Odsetek pacjentów z ORR wyniósł 29,4%.

Należy zwrócić uwagę, że przedstawione w badaniu Broccoli 2019 wyniki dla poszczególnych subpopulacji wskazują, że u pacjentów poniżej 65 roku życia odnotowano gorsze wyniki odnośnie mediany OS (4 mies.) i mediany PFS (2,5 mies.) niż w przypadku pacjentów powyżej 65 lat, u których mediana OS wyniosła 20 mies., a mediana PFS 9,5 mies. Podobnie odsetek pacjentów z ORR był niższy w grupie <65 lat i wynosił 18,6% w porównaniu do grupy pacjentów powyżej 65 r. ż. (33,6%).

W badaniu Ayers 2020 w porównaniu z pacjentami otrzymującymi bendamustynę lub gemcytabinę, u pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano istotnie statystycznie dłuższą medianę EFS (6,8 miesiąca vs 3,8 miesiąca, p = 0,006) i medianę OS (15,4 miesiąca vs 7,7 miesiąca, p = 0,045). U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej trzema liniami leczenia zarówno mediana OS (10,7 mies.) jak i mediana EFS (5,8 mies.) były istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapie oparte na bendamustynie (mediana OS 5 mies., mediana EFS 2,4 mies.) i gemcytabinie (mediana OS 6,4 mies., mediana EFS 3,5 mies.).

Wyniki badania Ayers 2020 wskazują również na brak istotnej statystycznie różnicy w medianach OS i EFS w zależności od podtypu chłoniaka (GCB lub non-GCB) wśród pacjentów leczonych lenalidomidem. Mediana OS wyniosła 9,9 miesiąca u pacjentów z DLBCL typu GCB w porównaniu do 13,9 miesiąca u pacjentów non-GCB. U pacjentów z DLBCL typu GCB mediana EFS wyniosła 7,9 miesiąca w porównaniu do 4,9 miesiąca u pacjentów non-GCB dla wszystkich linii leczenia..

Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Czuczman 2017 przedstawiono dla 109 pacjentów włączonych do tego badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Mediana czasu leczenia LEN wyniosła 7,4 tyg., a komparatora 5,1 tyg. W badaniu nie przedstawiono osobnych danych odnośnie zgonów. Łącznie progresję choroby/zgon odnotowano u 47,1% pacjentów leczonych LEN i u 64,7% pacjentów leczonych komparatorem. W podgrupach pacjentów z typem chłoniaka non-GCB różnica ta była jeszcze większa – 42,9% w ramieniu LEN i 73,1% w ramieniu komparatora.

U wszystkich pacjentów w badaniu Czuczman 2017 odnotowano przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowano u 79,6% pacjentów leczonych LEN i u 78,2% pacjentów leczonych komparatorem. Również występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było podobne w obu grupach (55,6% w grupie LEN i 54,5% w grupie komparatora). Wśród pacjentów leczonych LEN częściej występowały zmęczenie, zaparcia, biegunki, suchość w ustach, neutropenia, kaszel, zapalenia oskrzeli, wysypka i reakcje zaostření guza.

Wyniki odnośnie bezpieczeństwa w badaniu Broccoli 2019 przedstawiono dla wszystkich pacjentów leczonych lenalidomidem. Odnotowano 17 ciężkich zdarzeń niepożądanych, a 3 z nich zakończyły się zgonem. 30 pacjentów (19,6%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, a u 44 (28,8%) konieczne było zmniejszenie dawki leku.

W badaniu Ayers 2020 nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa.

Relacje korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie tj. chłoniak rozlany z dużych komórek B, nieokreślony jest wskazaniem off-label relacja korzyści do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W ramach wyszukiwania rekomendacji leczenia pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B odnaleziono 6 publikacji – 2 polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz 4 zagraniczne wytyczne (2 europejskie i 2 amerykańskie).

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z DLBCL o podtypie non-GCB z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) po wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek

macierzystych. Ponadto zgodnie z informacjami ze zlecenia populacja docelowa obejmuje pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii.

W wytycznych wskazano, że u pacjentów z podtypem DLBCL non-GCB korzyści z leczenia może przynieść zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (NCCN 2020a) lub w monoterapii (ESMO 2015).

Zgodnie z informacjami z wytycznych u pacjentów z zajęciem OUN wybór kolejnych linii leczenia zależy ściśle od toksyczności wcześniejszego leczenia oraz stanu pacjenta. Wśród rekomendowanych terapii u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii znalazły się radioterapia całego mózgu, włączenie do badań klinicznych z nowymi cząsteczkami, leczenie paliatywne czy też BSC.

Wytyczne PTOK 2020b u pacjentów z DLBCL z pierwotnym zajęciem OUN zalecają zastosowanie lenalidomidu. Wytyczne wymieniają również pomalidomid, idelalazyb i ibrutynib jako potencjalnie skuteczne opcje leczenia chłoniaków OUN, jednak wspomniane cząsteczki wciąż znajdują się w fazie badań klinicznych.

Biorąc pod uwagę powyższe dane można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma jednej technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia lenalidomidem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Konkurencyjność cenowa

Obliczony na podstawie zlecenia MZ koszt netto 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid (lenalidomid) wyniesie ok. ██████████. Zgodnie z informacjami ze zlecenia przewidziane jest podanie 3 opakowań leku Revlimid w czasie 3 miesięcy leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji koszt brutto terapii lekiem Revlimid, oszacowany na podstawie danych przedstawionych w zleceniu MZ wyniesie ok. ██████████. Lek Revlimid jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytowego (ICD10 C90.0)”. Oszacowany koszt na podstawie informacji ze zlecenia MZ jest ██████████ w porównaniu do oszacowań kosztów na podstawie obwieszczenia MZ i ██████████ w porównaniu do oszacowań na podstawie komunikatu DGL na marzec 2019 r.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B z rozsiałym, wieloogniskowym zajęciem mózgu, u których zastosowano intensywne leczenie chemio-immunoterapią z konsolidacją chemioterapią wysokodawkową wspomaganą autotransplantacją komórek macierzystych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020 r. znak PLD.4530.2950.2020.1.AK Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Revlimid, lenalidomid, kapsułki twarde á 25 mg;

we wskazaniu:

- chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1).

W ramach doprecyzowania wskazania w załączniku do zlecenia MZ podano, iż chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z rozsiałym, wieloogniskowym zajęciem mózgu u pacjenta rozpoznano w 2019 r. Zastosowano intensywne leczenie chemio-immunoterapią: 4 cykle chemioterapii R-MIV (rytuksymab, metotreksat, ifosfamid, winkrystyna) z konsolidacją chemioterapią wysokodawkową wspomaganą autotransplantacją komórek macierzystych. Uzyskano znaczną poprawę stanu chorego. Wyniki kontrolnego rezonansu głowy po zakończeniu leczenia potwierdziły dużą regresję zmian nowotworowych, bez całkowitego ich ustąpienia (częściowa odpowiedź/oporność na leczenie).

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie hematologii opiniującego wniosek konieczne jest dalsze leczenie penetrujące do centralnego układu nerwowego. W opinii lekarza prowadzącego optymalnym leczeniem u chorego, byłoby zastosowanie leku Revlimid

Produkt leczniczy Revlimid nie podlegał ocenie w Agencji we wskazaniu chłoniak z komórek B, natomiast był oceniany w innych chłoniakach nieziarniczych takich jak:

- chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 220/2020 z dnia 7 września 2020 r.) i AOTMiT (nr 110/2020 z dnia 9 września 2020 r.)
- chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rytuksymabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – pozytywna opinia Rady Przejrzystości (nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r.) i AOTMiT (nr 97/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r.)
- nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka” - pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 r.) i Prezesa Agencji (nr 54/2019 z dnia 16 lipca 2019 r.)

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ang. non-Hodking lymphoma) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. diffuse large B-cell lymphoma) to grupa nowotworów układu chłonnego wywodząca się z dojrzałych obwodowych limfocytów B.

Zgodnie ze zleceniem analizowane rozpoznanie zakwalifikowano do kodu ICD-10: C85.1 Chłoniak z komórek B, nieokreślony. W załączniku do zlecenia doprecyzowano, że rozpoznano rozsiane, wieloogniskowe zajęcie mózgu przez chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości DLBCL.

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksów Prognostycznych (IPI, ang. International Prognostic Index). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków wg skali Ann Arbor

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

Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Progностyczny* (IPI – International Prognostic Index)

Czynnik rokowniczy	Czynniki ryzyka
Wiek chorego	> 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	> 1
Aktywność LDH ^a w surowicy	> normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4

* IPI dla chorych z chłoniakami wie kokomórkowymi rozlanymi (DLCL)

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%). 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. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation).

Według danych KRN w 2016 r. na chłoniaki nieziarnicze rozlane zachorowało 1435 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych (ICD-10: C85) postawiono 833 osobom. Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. ze świadczeń opieki zdrowotnej korzystało 10 709 pacjentów z rozpoznaniem C83 oraz 12 332 z rozpoznaniem C85.

Zgodnie z publikacją ESMO 2016 pozawęzłowe DLBCL stanowią ok. 1%-5% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Chłoniaki z pierwotnym zajęciem centralnego układu nerwowego u pacjentów immunokompetentnych stanowią od 2% do 3% wszystkich guzów mózgu. Większość tych przypadków to DLBCL.

Rokowanie

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, 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.

Źródło: OT.422.114.2020, ESMO 2016

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi w czasie prac nad raportem OT.422.114.2020 dla leku Kymriah we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B przedwczesny zgon został wskazany jako skutek następstwa choroby przez obydwu ekspertów (dr hab. Lidię Gil oraz prof. dr hab. Sebastiana Giebela).

Dr hab. S. Giebel w uzasadnieniu wskazał, iż *chłoniak złośliwy z dużych komórek B jest agresywnym nowotworem, który przy braku skutecznego leczenia skutkuje zgonem w ciągu kilku miesięcy. Zgon jest zazwyczaj poprzedzony wystąpieniem objawów ogólnych (gorączki, zlewnych potów nocnych, spadkiem masy ciała, osłabieniem), objawami bólowymi i zaburzeniem funkcji narządów zależnymi od lokalizacji zmian, infekcjami.*

Zdaniem dr hab. L. Gil, *progresja choroby prowadząca do wyniszczenia nowotworowego, narastającego osłabienia, niewydolności narządowej – w konsekwencji śmierci stanowi najbardziej dotkliwie konsekwencje choroby.*

Ponadto dr hab. L. Gil wskazała, iż *u chorych z DLBCL ze wznową po autoHCT szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie ratunkowe wynoszą około 30%. W tej grupie u części chorych istnieje możliwość wykonania alloHCT, które z kolei stwarza szansę wydłużenia przeżycia u 30-40%. Chorzy z oporną wznową nie mają szans na poprawę.*

Źródło: OT.422.114.2020

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Revlimid]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Revlimid, (lenalidomid), kapsułki twarde á 25 mg
Wnioskowane wskazanie	Chłoniak z komórek B, nieokreślony (ICD-10: C85.1)
Wskazania zarejestrowane	<p><u>Szpiczak:</u> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym 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> Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia 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.</p> <p><u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy</u> Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a).</p>
Wnioskowane dawkowanie	1 kapsułka na dobę przed 21 dni + 7 dni przerwy
Droga podania	Doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

źródło: ChPL Revlimid, zlecenie MZ

Zgodnie z ChPL Revlimid jest zarejestrowany w leczeniu chłoniaków z komórek płaszczka oraz chłoniaków grudkowych, ale nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu tj. chłoniak z komórek B. Tym samym wnioskowane wskazanie jest wskazaniem off-label.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu we wskazaniu chłoniak z komórek B wykonano przeszukiwanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.10.2020 r. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek B (DLBCL) z zajęciem OUN	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	lenalidomid w monoterapii	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania. Jedno randomizowane badanie kliniczne typu open-label:

- Czuczman 2017, w którym badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w porównaniu do komparatora (wybór lekarza: gemcytabina, rytuksymab, etopozyd, oksaliplatyna) u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL).

oraz 2 obserwacyjne, retrospektywne badania skuteczności praktycznej:

- Broccoli 2019, jednoramienne badanie w którym przedstawiono wyniki skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa lenalidomidu w populacji 153 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B, uzyskane w 24 ośrodkach we Włoszech;
- Ayers 2020, kohortowe badanie skuteczności lenalidomidu w porównaniu do terapii opartych na bendamustynie i gemcytabinie wśród 383 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono również publikacje (Witzig 2011, Wiernik 2008, Vose 2013, Hernandez-Ilizaliturri 2011, Ferreri 2017) opisujące badania skuteczności lenalidomidu wśród pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, jednak nie zostały one włączone do niniejszego raportu ze względu na kryterium wyłączenia pacjentów z aktywnymi zmianami w OUN.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę badania Czuczman 2017.

Tabela 5. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Czuczman 2017 <u>(Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation, Inc</p> <p>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, randomizowane, open-label badanie fazy II/III</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenalidomidu (vs wybór lekarza), u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B.</p> <p>Opis metody randomizacji: blokowa ze stratyfikacją</p> <p>Zaślepienie: brak</p> <p>Interwencja: Lenalidomid 25 mg (CrCl ≥ 60 mL/min) lub 10 mg (CrCl ≥ 30 mL/min i < 60 mL/min)</p> <p>Komparator: wybór lekarza (gemcytabina, rytuksymab, etopozyd, oksaliplatyna) dawkowanie wg ChPL</p> <p>Okres obserwacji: 104 tyg.</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie potwierdzony chłoniak z komórek B (DLBCL), z nawrotem choroby lub opornością na 1 schemat chemioterapii zawierający rytuksymab i antracykliny (lub odpowiedn k antracyklin), a także jeden dodatkowy schemat chemioterapii skojarzonej, który musiał obejmować leczenie ifosfamidem, gemcytabiną, etopozydem, pochodną platyny (lub rytuksymabem jeśli wcześniej nie był podawany); lub środek alkilujący, po którym nastąpił autologiczny lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (SCT); pacjenci mogli zostać zwolnieni z warunku dodatkowego leczenia, jeśli w momencie włączenia do badania udokumentowano, że nie kwalifikują się do drugiej chemioterapii skojarzonej i SCT. choroba mierzalna (≥ 2 cm); stan wg ECOG 0-2; oczekiwana długość życia > 3 miesięcy; blok guza utrwalony w formalinie i zatopiony w parafinie (FFPE) lub, jeśli to możliwe, świeżo mrożona próbka guza; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie NHL (non-Hodgkin lymphoma) inne niż DLBCL; wcześniejsze leczenie lenalidomidem; <p>Liczba pacjentów: Interwencja: n=54 Komparator: n=55</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) jako suma CR i PR wg kryteriów IWRC, <p>Pozostałe (wybrane) punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie bez progresji choroby (PFS) - przeżycie całkowite (OS), czas trwania odpowiedzi na leczenie <p>Ocena bezpieczeństwa u wszystkich pacjentów którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku.</p>

Skróty: ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group, SCT – przeszczep komórek macierzystych, NHL – non Hodgkin lymphoma, DLBCL – chłoniak z komórek B, ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie, PFS – przeżycie bez progresji choroby, OS - przeżycie całkowite, CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, IWRC – International Workshop Response Criteria,

Ograniczenia badań i analizy

Charakterystyka pacjentów włączonych do badań, których wyniki przedstawiono w analizie klinicznej nie w pełni pokrywa się z charakterystyką pacjenta, którego dotyczy otrzymane zlecenie. Poniżej przedstawiono główne różnice, które mogą wpływać na niepewność wnioskowania:

- Wg informacji zawartych w zleceniu MZ wnioskowany pacjent był wcześniej leczony poprzez autologiczny przeszczep komórek macierzystych. W badaniu Czuczman 2017, w ramieniu LEN, jedynie 25% pacjentów było wcześniej leczonych poprzez ASCT, natomiast w badaniach Broccoli 2019 i Ayers 2020 u odpowiednio 16,9% i 10,8% pacjentów leczonych LEN wcześniej przeprowadzono zabieg ASCT;
- Oceniany pacjent ma 43 lata. Mediana wieku w badaniu Czuczman 2017 przekraczała 65 lat (60% włączonych do badania pacjentów przekroczyło 65 rok życia); dodatkowo w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem było więcej osób po 65 r. ż. (71,4%) niż w grupie lezonej komparatorem (53,8%). Madyany wieku pacjentów włączonych do badań Broccoli 2019 i Ayers 2020 wynosiły odpowiednio 72 i 73 lata.
- U ocenianego pacjenta zdiagnozowany chłoniak z komórek B (DLBCL) jest typu non-GCB. W badaniu Broccoli 2019 nie przedstawiono osobnych wyników dla subpopulacji pacjentów z tym typem chłoniaka.

Dodatkowo w badaniach włączonych do analizy klinicznej nie przedstawiono informacji u ilu pacjentów zdiagnozowano chłoniaka z zajęciem Obwodowego Układu Nerwowego, analogicznie jak ma to miejsce u ocenianego pacjenta.

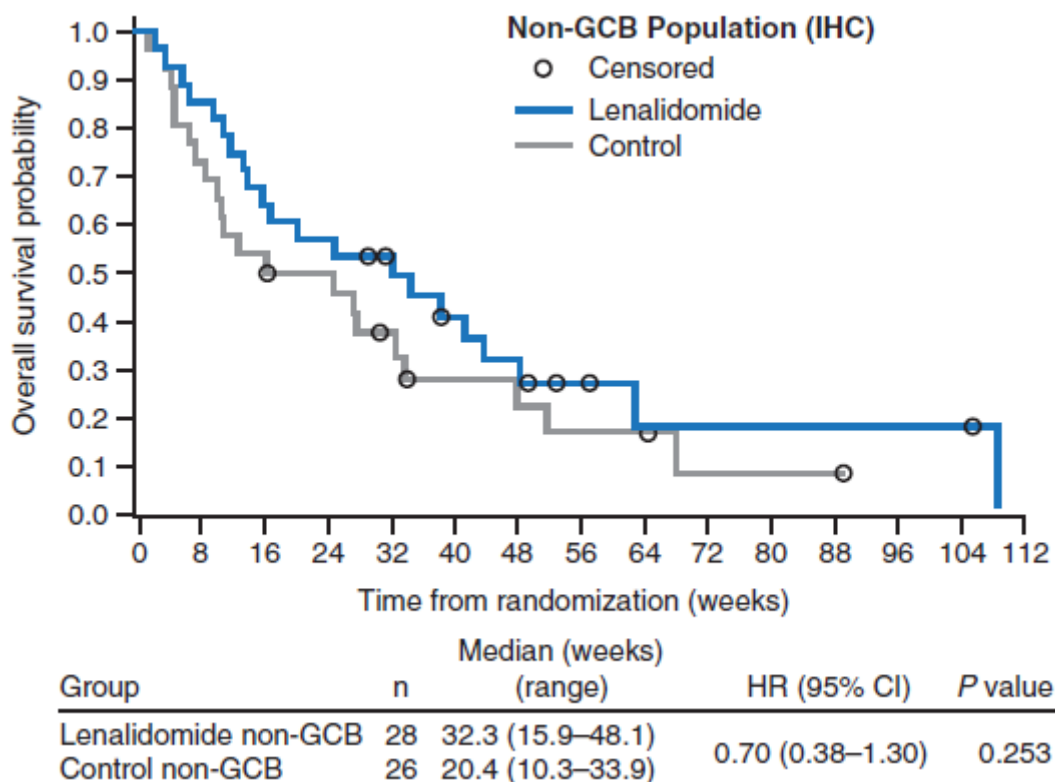
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z dużych komórek B. Tam gdzie było to możliwe podano wyniki dla subpopulacji, która najbardziej odpowiadała charakterystyce dotyczącej wnioskowanego pacjenta wyszczególnionej w zleceniu MZ (>2 linia leczenia, podtyp non-GCB chłoniaka, stan po leczeniu ASCT). W celach poglądowych przedstawiono również wyniki dla komparatora z badania Czuczman 2017 (chemioterapii z wyboru lekarza).

SKUTECZNOŚĆ (badanie Czuczman 2017)

Przeżycie całkowite (OS)

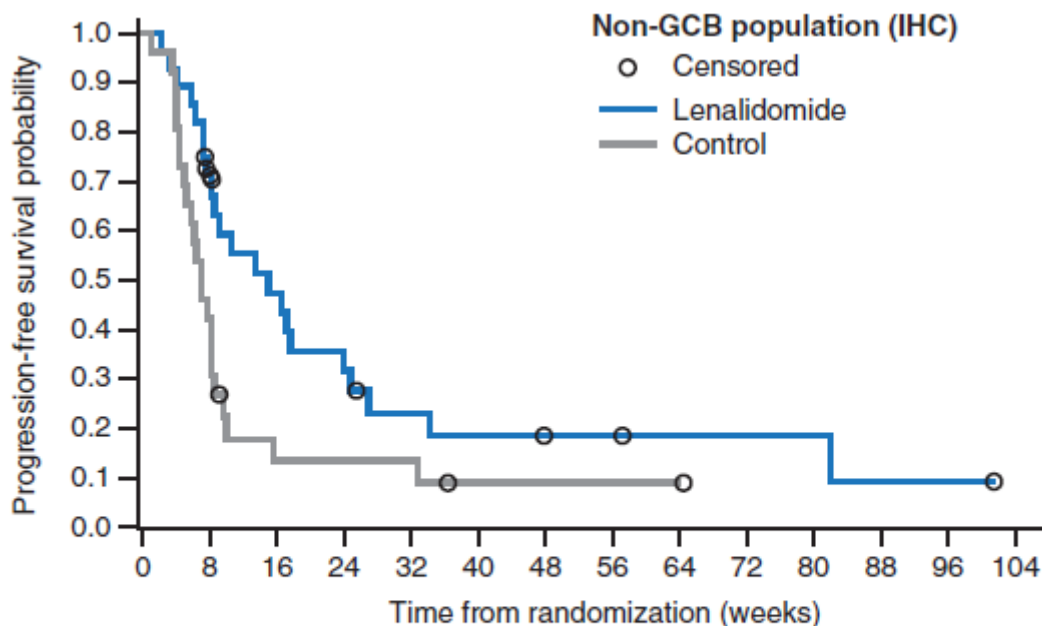
W grupie pacjentów z chłoniakiem typu non-GCB nie odnotowano IS różnicy pomiędzy medianami przeżycia całkowitego dla lenalidomidu i komparatora. Mediana OS w grupie leczonej lenalidomidem wyniosła 32,3 tygodnia, natomiast mediana OS w grupie komparatora wyniosła 20,4 tygodnia (HR: 0,70, p=0,253).



Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) wśród pacjentów z DLBCL typu non-GCB

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Wśród chorych z chłoniakiem typu non-GCB wykazano IS dłuższą medianę PFS w grupie leczonej LEN wynoszącą 15,1 tygodnia, w porównaniu do grupy komparatora gdzie mediana wyniosła 7,1 tygodnia (HR: 0,50, p=0,021).



Group	n	Median (weeks)	HR (95% CI)	P value
		(range)		
Lenalidomide non-GCB	28	15.1 (8.3–24.1)	0.50 (0.27–0.92)	0.021
Control non-GCB	26	7.1 (5.3–8.4)		

Rysunek 2. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wśród pacjentów DLBCL typu non-GCB

Odpowiedź na leczenie

Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wśród chorych z DLBCL typu non-GCB był wyższy w grupie LEN (28,6%), w porównaniu do grupy kontrolnej (11,5%). Różnica nie była jednak istotna statystycznie (p=0,179).

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności – odsetek odpowiedzi na terapię LEN vs komparator w populacji pacjentów z DLBCL typu non-GCB

Punkt końcowy	LEN N=28	CHT wg wyboru lekarza N=26
Potwierdzony ORR, % [95% CI]	8 (28,6) [13,2-48,7]	3 (11,5) [2,4-30,2]
Wartość-p	0,179	
CR, n (%)	4 (14,3)	1 (3,8)
PR, n (%)	4 (14,3)	2 (7,7)
SD, n (%)	8 (28,6)	4 (15,4)
PD, n (%)	12 (42,9)	19 (73,1)

Skróty: CHT – chemioterapia, ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi, ang. overall response rate, CR – odsetek odpowiedzi całkowitych, ang. complete response, PR – odpowiedź częściowa, ang. partial response, SD – choroba stabilna, ang. stable disease, PD – progresja choroby, ang. progressive disease

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi była dłuższa w grupie LEN (73,9 tyg.) w porównaniu do grupy leczonej komparatorem (29,2 tyg.).

BEZPIECZEŃSTWO

Analizę bezpieczeństwa w badaniu Czuczman 2017 przedstawiono dla 109 pacjentów włączonych do tego badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Mediana czasu leczenia LEN wyniosła 7,4 tyg., a komparatora 5,1 tyg.

W badaniu nie przedstawiono osobnych danych odnośnie zgonów. Łącznie progresję choroby/zgon odnotowano u 47,1% pacjentów leczonych LEN i u 64,7% pacjentów leczonych komparatorem. W podgrupach pacjentów

z typem chłoniaka non-GCB różnica ta była jeszcze większa – 42,9% w ramieniu LEN i 73,1% w ramieniu komparatora.

U wszystkich pacjentów w badaniu odnotowano przynajmniej 1 zdarzenie niepożądane. Zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia odnotowano u 79,6% pacjentów leczonych LEN i u 78,2% pacjentów leczonych komparatorem. Również występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych było podobne w obu grupach (55,6% w grupie LEN i 54,5% w grupie komparatora). Wśród pacjentów leczonych LEN częściej występowały zmęczenie, zaparcia, biegunki, suchość w ustach, neutropenia, kaszel, zapalenia oskrzeli, wysypka i reakcje zaostrzenia guza.

Szczegółowe dane odnośnie zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu Czuczman 2017 przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa LEN vs komparator w populacji pacjentów z DLBCL

Punkt końcowy	LEN n/N (%)	CHT wg wyboru lekarza n/N (%)
Pacjenci z co najmniej 1 AE	54/54 (100)	55/55 (100)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	40/54 (74,1)	34/55 (61,8)
Zmęczenie	18/54 (33,3)	15/55 (27,3)
Gorączka	16/54 (29,6)	16/55 (29,1)
Zaburzenia żołądkowe	39/54 (72,2)	37/55 (67,3)
Zaparcia	16/54 (29,6)	12/55 (21,8)
Biegunki	15/54 (27,8)	12/55 (21,8)
Nudności	10/54 (18,5)	20/55 (36,4)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	34/54 (63,0)	41/55 (74,5)
Neutropenia	23/54 (42,6)	20/55 (36,4)
Anemia	18/54 (33,3)	26/55 (47,3)
Trombocytopenia	13/54 (24,1)	24/55 (43,6)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	29/54 (53,7)	22/55 (40,0)
Kaszel	13/54 (24,1)	6/55 (10,9)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	26/54 (48,1)	20/55 (36,4)
Infekcje	25/54 (46,3)	32/55 (58,2)

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane;

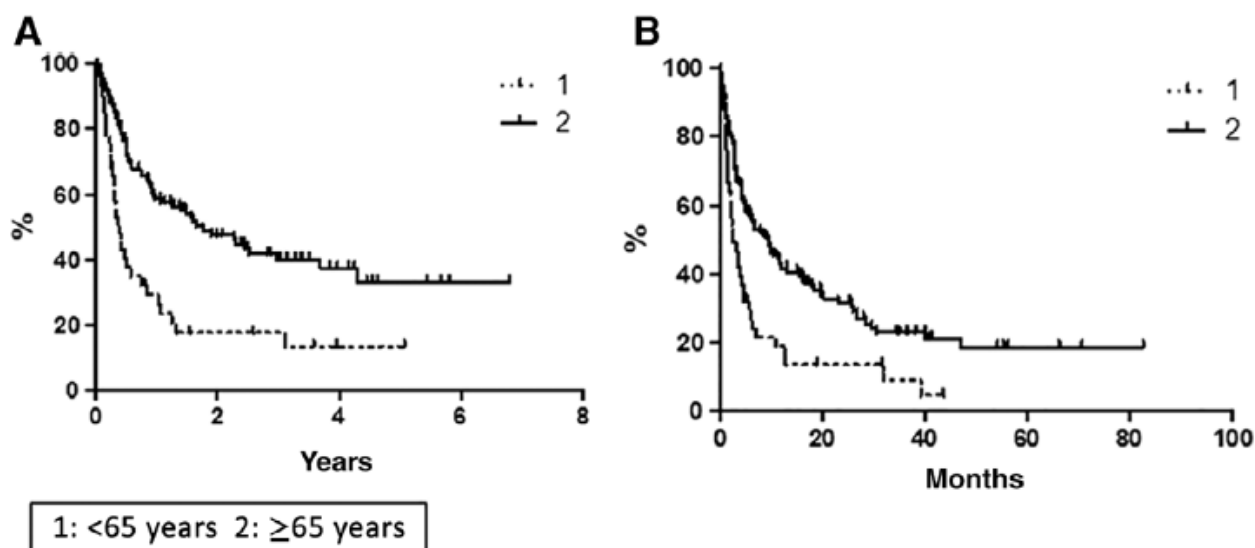
Skuteczność praktyczna (badanie Broccoli 2019)

Przedstawiono wyniki dla 153 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, leczonych lenalidomidem w 24 włoskich ośrodkach medycznych. Mediana wieku pacjentów w tym badaniu wynosiła 72 lata, a 16,9% z nich przeszło wcześniej zabieg auto-SCT.

Przeżycie całkowite (OS) po 80 miesiącach obserwacji wyniosło 27,7%, a przeżycie bez progresji choroby (PFS) w tym samym okresie – 14,6%. Mediana OS dla wszystkich pacjentów leczonych lenalidomidem wyniosła 12 mies., a mediana PFS 6 mies. Odsetek pacjentów z ORR wyniósł 29,4%.

Przedstawione w badaniu wyniki dla subpopulacji wskazują, że u pacjentów poniżej 65 roku życia odnotowano gorsze wyniki odnośnie mediany OS (4 mies.) i mediany PFS (2,5 mies.) niż w przypadku pacjentów powyżej 65 lat, u których mediana OS wyniosła 20 mies., a mediana PFS 9,5 mies. Podobnie odsetek pacjentów z ORR był niższy w grupie <65 lat i wyniósł 18,6% w porównaniu do grupy pacjentów powyżej 65 r. ż. (33,6%).

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe K-M dla przeżycia całkowitego (w skali miesięcy i lat) w rozbiciu na subpopulacje poniżej i powyżej 65 roku życia.



Rysunek 3. Wyniki skuteczności praktycznej pacjentów leczonych LEN w badaniu Broccoli 2019.

Wyniki odnośnie bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich pacjentów leczonych lenalidomidem. Odnotowano 17 ciężkich zdarzeń niepożądanych, a 3 z nich zakończyły się zgonem. 30 pacjentów (19,6%) przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, a u 44 (28,8%) konieczne było zmniejszenie dawki leku.

Najczęściej występujące w badaniu zdarzenia niepożądane przedstawiono na rysunku poniżej.

Toxicity	Patients involved, n	Events, n	Grade 1, n	Grade 2, n	Grade 3, n	Grade 4, n	Grade 5, n
Hematological toxicity	43	59	16	7	32	4	0
Neutropenia	24	33		2	28	3	0
Leukopenia	6	6	2	4	0	0	0
Anemia	8	10	7	1	2	0	0
Thrombocytopenia	5	10	7	0	2	1	0
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0
Extrahematological toxicity	40	42	25	9	5	1	2
Fever	14	14	12	2	0	0	0
Nausea	12	14	11	3	0	0	0
Diarrhea	4	4	2	0	1	1	0
Vomiting	4	4	0	4	0	0	0
Pulmonary infection	4	4	0	0	4	0	0
Secondary malignancy	2	2	0	0	0	0	2

Rysunek 4. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w badaniu Broccoli 2019

Skuteczność praktyczna (badanie Ayers 2020)

W retrospektywnym, kohortowym badaniu Ayers 2020 przedstawiono wyniki skuteczności dla 383 dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, z których 158 otrzymywało terapię opartą na bendamustynie, 142 terapię opartą na gemcytabinie, a 83 było leczonych lenalidomidem. Mediana wieku pacjentów w badaniu wyniosła 73 lata, a tylko 30% z nich było poniżej 60 r. ż. Spośród wszystkich pacjentów 21 (5,5%) w drugiej linii leczenia przeszło zabieg ASCT.

Mediana OS dla wszystkich pacjentów z badania wyniosła 8,7 mies., a mediana przeżycia wolnego od objawów (EFS, event free survival) wyniosła 4,1 miesiąca.

W porównaniu z pacjentami otrzymującymi bendamustynę lub gemcytabinę, u pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano istotnie statystycznie dłuższą medianę EFS (6,8 miesiąca vs 3,8 miesiąca, $p = 0,006$) i medianę OS (15,4 miesiąca vs 7,7 miesiąca, $p = 0,045$). U pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni co najmniej

trzema liniami leczenia zarówno mediana OS jak i mediana EFS były istotnie statystycznie dłuższe w porównaniu do pacjentów otrzymujących terapie oparte na bendamustynie i gemcytabinie.

Nie było IS różnicy w medianach OS i EFS wśród pacjentów leczonych lenalidomidem w zależności od podtypu chłoniaka (GCB lub non-GCB). Mediana OS wyniosła 9,9 miesiąca u pacjentów z DLBCL typu GCB w porównaniu do 13,9 miesiąca u pacjentów non-GCB. U pacjentów z DLBCL typu GCB mediana EFS wyniosła 7,9 miesiąca w porównaniu do 4,9 miesiąca u pacjentów non-GCB dla wszystkich linii leczenia.

Wyniki dla poszczególnych ramion w podziale na liczbę linii leczenia, które przeszli pacjenci przedstawia poniższy rysunek.

Median Event Free Survival, months (95% Confidence Interval)			
Therapy	All Lines	2 nd Line	3 rd and 4 th Lines
All Patients	4.1 (3.6 – 5.1)	5.1 (3.7 – 6.6)	3.6 (2.6 – 4.6)
Bendamustine	4.6 (3.7 – 6.4)	6.1 (4.2 – 7.6)	2.4 (1.3 – 4.1)
Gemcitabine	3.2 (2.4 – 3.8)	2.8 (2.2 – 3.8)	3.5 (2.4 – 4.8)
Lenalidomide	6.8 (3.8 – 11.9)	6.9 (3.9 – 34.3)	5.8 (3.1 – 7.9)
Overall Survival, months (95% Confidence Interval)			
All Patients	8.7 (6.9 – 11.1)	13.6 (8.8 – 16.1)	6.8 (5.2 – 8.3)
Bendamustine	8.6 (6.5 – 15.1)	14.8 (8.5 – 19.0)	5.0 (2.7 – 7.5)
Gemcitabine	6.5 (5.5 – 8.8)	8.7 (5.5 – 14.8)	6.4 (4.8 – 7.5)
Lenalidomide	15.4 (9.3 – 24.2)	24.2 (5.2 – NYR)	10.7 (7.8 – 20.8)

Rysunek 5. Wyniki skuteczności praktycznej w badaniu Ayers 2020 dla poszczególnych ramion w podziale na liczbę linii leczenia

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Revlimid należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc, trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalemia, 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).

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań niepożądanych innych niż opisane w ChPL Revlimid (lenalidomid).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie tj. chłoniak rozlany z dużych komórek B, nieokreślony jest wskazaniem off-label relacja korzyści do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 21.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>.

Przeprowadzono również wyszukiwanie z zastosowaniem wyszukiwarki google.com.

W ramach niniejszego raportu opisano 6 dokumentów dotyczących leczenia rozlanego chłoniaka z dużych komórek B. Zgodnie z informacjami dołączonymi do zlecenia, populacja docelowa obejmuje pacjentów z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, dlatego też w poniższej tabeli opisano również postępowanie u pacjentów z pierwotnym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. Ponadto z uwagi na zastosowane wcześniejsze leczenie opis wytycznych ograniczono do choroby odpornej lub nawrotowej lub do transplantacji komórek macierzystych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2020a / PTOK 2020b (Polska)</p>	<p>Zalecenia postępowania terapeutycznego w rozlanym chłoniaku z dużych komórek B.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u wszystkich chorych na DLBCL z obecnością czynników predykcyjnych zajęcia OUN zaleca się włączenie diagnostycznej punkcji łądźwiowej do algorytmu oceny wyjściowego stopnia zaawansowania choroby i zastosowanie profilaktyki dokanałowej (IIB); • w przypadku wykazania zajęcia OUN należy zastosować immunochemioterapię R-CHOP wraz z leczeniem dokanałowym (Ara-C, MTX) i dużymi dawkami metotreksatu (MTX) stosowanymi systemowo (IA). <p><u>Zalecenia dotyczące odpornej lub nawrotowej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA); • pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR — konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB); • nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC); • niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB). <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi częstkami.</p> <p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie <u>polatuzumabu vedotin</u> (przeciwciało anty-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. (...)</p> <p>Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być <u>piksantron</u> — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. (...)</p> <p>Chociaż odsetki odpowiedzi na leczenie ratunkowe są obecnie niższe niż uzyskiwane przed stosowaniem immunochemioterapii, rokowanie po auto-HSCT wydaje się podobne u chorych z zachowaną chemiowrażliwością, dlatego rekomendacje dotyczące zastosowania auto-HSCT w tych przypadkach pozostają niezmienione. (...)</p> <p>Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe. Tylko nieliczni pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation). Czas do nawrotu choroby po auto-HSCT i chemiowrażliwość na</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej PR, nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT.</p> <p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z chłoniakiem pierwotnym ośrodkowego układu nerwowego. Poniżej ograniczono się do opisu postaci opornych i nawrotowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie ma jasnych zaleceń co do terapii chłoniaków OUN nawrotowych i opornych na leczenie pierwszej linii. W przypadku nawrotu po upływie 12 miesięcy można próbować powtórzyć leczenie oparte na MTX/Ara-C. Chorzy, u których doszło do progresji w trakcie terapii pierwszej linii lub w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia terapii, mogą być poddani WBRT (o ile nie otrzymali radioterapii w leczeniu I linii) lub chemioterapii ratunkowej; ewentualnie wysokodawkowej chemioterapii konsolidowanej auto-HSCT. Schematy ratunkowe zawierają połączenia cytarabiny z etopozydem i/lub ifosfamidem. U chorych niekwalifikujących się do intensywnego leczenia jako formę leczenia paliatywnego można rozważyć stosowanie deksametazonu; Radioterapia mózgowia pozostaje aktywną metodą leczenia chorych z opornym/nawrotowym PCNSL, którzy nie byli poddani radioterapii w pierwszej linii. Wysokodawkowa chemioterapia i auto-HSCT są również skuteczne w leczeniu nawrotowych postaci chłoniaków OUN, ale tylko u chorych z zachowaną chemiowrażliwością na leczenie ratunkowe. Lenalidomid może być obiecującą opcją leczenia chorych na chłoniaki OUN oporne na standardowe leczenie. Pomalidomid, inny lek immunomodulujący, badany na modelach mysich, również wykazuje skuteczność w leczeniu chłoniaków OUN; toczy się badanie I fazy; Innym skutecznym w opornych chłoniakach B-komórkowych lekiem jest ibrutyrib, inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, hamujący przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych przez receptor limfocytów B (BCR, B-cell receptor). (...) Trwają 3 badania kliniczne nad zastosowaniem ibrutyribu w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków OUN; Blokowanie drogi sygnałowej zależnej od BCR można również uzyskać przez inhibicję kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase). Sztandarowym lekiem z tej grupy jest idelalazyb; Inne potencjalne leki które można wykorzystać w leczeniu opornych/nawrotowych chłoniaków OUN, a które pozostają obecnie w trakcie badań klinicznych to PQR309, pembrolizumab, niwolumab, durwalumab, vismodegib (lek blokujący ścieżkę sygnałową Hedgehog), ublituksymab (nowe przeciwciało przeciw CD20), immunoradioterapia rytuksymabem + itrem 90Y ibritumomabem tiuksetanem. <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u> I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru) <u>Kategorie rekomendacji:</u> A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce C — Wskazania określone indywidualnie</p>
<p>NCCN 2020a / NCCN 2020b (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <p>W wytycznych wskazano, że po osiągnięciu częściowej odpowiedzi na chemioterapię opartą na rytuksymabie w pierwszej linii należy zastosować leczenie jak w chłoniaku opornym lub nawrotowym.</p> <p><u>W przypadku pacjentów kwalifikujących się do transplantacji należy zastosować terapię II i kolejnych linii leczenia, a następnie w zależności od odpowiedzi przeprowadzić:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapię wysokodawkową z przeszczepem autologicznych komórek macierzystych (kategoria 1) ± radioterapia zajętego miejsca lub udział w badaniu klinicznym lub allogeniczny przeszczep komórek macierzystych w wybranych przypadkach ± radioterapia zajętego miejsca lub terapię anty-CD19 komórkami CAR-T, <p>a w przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy zastosować terapię zalecaną w przypadku drugiego nawrotu.</p> <p><u>W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji należy zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> udział w badaniu klinicznym lub terapię II i kolejnych linii lub paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub najlepsze leczenie wspomagające. <p><u>W przypadku pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem (częściowa odpowiedź, nawrót choroby lub progresja choroby) należy zastosować:</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • terapię anti-CD19 komórkami CAR-T (jeśli nie była stosowana wcześniej) lub • udział w badaniu klinicznym lub • alternatywną terapię II lub kolejnych linii lub • paliatywną radioterapię zajętego miejsca lub • najlepsze leczenie wspomagające. <p><u>Schematy chemioterapii zalecane w II i kolejnych liniach leczenia u pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji:</u></p> <p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOX ± rytuksymab • Polatuzumab wedotin ± bendamustyna ± rytuksymab (po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach); <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – (doustnie lub dożylnie); • CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; • DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab; • GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; • Gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab (kategoria dowodów 3) • Rytuksymab • Tafasitamab + lenalidomid; <p>Użyteczne w niektórych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuksymab wedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+; • Bendamustyna ± rytuksymab (kategoria 2B) • Ibrutyn b (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) • Lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie chłoniaka non-germinal centre B-cell) <p>Trzecia linia leczenia (wliczając pacjentów z progresywną chorobą po transplantacji lub po terapii CAR-T)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selinexor (ty ko po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego) <p>Wytyczne z 2020 dotyczące nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Poniższy opis ograniczono do opisu chłoniaków z pierwotnym zajęciem OUN.</p> <p>W przypadku pacjentów po wysokodawkowej chemioterapii z transplantacją komórek macierzystych u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wystąpiła odpowiedź na leczenie trwająca co najmniej 12 miesięcy należy rozważyć chemioterapię wysokodawkową w II linii z ratowaniem komórek macierzystych¹, lub inną chemioterapię systemową lub najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. best supportive care) • Nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub trwała poniżej 12 miesięcy należy zastosować radioterapię całego mózgu lub radioterapię obejmującą pierwotnie zajęte miejsca lub inną chemioterapię systemową lub leczenie paliatywne/BSC. <p>¹ Jeśli osiągnię się remisję w chorobie nawrotowej po zastosowaniu ponownej chemioterapii indukcyjnej</p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe);</i></p> <p><i>Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
ESMO 2015/2016 (Europa)	<p>Zalecenia z 2015 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszego rzutu zawierającą rytuksymab i antracykliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów w wieku <65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep komórek macierzystych (auto-SCT, ang. autologous stem-cell transplantation) (II,A); • Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki (I,A); • R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP (I,A); • Wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. germinal center B-cell like - GCB), ale wymaga to potwierdzenia (IV,C);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem w wysokich dawkach (II, B); • Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, ang. involved-field radiotherapy) lub tzw. iceberg radiation, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną (IV, C); • Leczenie podtrzymujące (ang. maintenance) rytuksymabem nie jest zalecane (I, E); • Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT (III, B); • Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia terapią z wysokimi dawkami, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GEMOX (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) (III, B); • P ksantron wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych (II,C). Jednakże Ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. <p>Ponadto w wytycznych wskazuje się, że w pewnych podtypach molekularnych chłoniaków DLBCL, niektóre leki mogą wykazywać specyficzną skuteczność. Lenalidomid w monoterapii wykazał selektywną efektywność w podtypie DLBCL bez profilu ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (ang. non-germinal center B-cell like, non-GCB). W dwóch badaniach fazy II skojarzenie lenalidomidu ze schematem R-CHOP wykazało akceptowalną toksyczność.</p> <p>Zalecenia z 2016 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z pozawęzłowym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B i pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z komórek B. Ograniczono się do opisu zaleceń dotyczących pierwotnych chłoniaków centralnego układu nerwowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie można rutynowo zalecać chemioterapii dooponowej, jeśli odpowiednia chemioterapia ogólnoustrojowa jest stosowana, ale można ją rozważyć w przypadku poważnego zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych (IV,C); <p>Zalecenia dla osób starszych (osoby >70 r.ż. lub z chorobami współistniejącymi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wysokodawkowa terapia oparta na metotreksacie powinna być rozważona u osób starszych, jeśli to jest to możliwe (II,A); • Terapia oparta na metotreksacie w wysokich dawkach w połączeniu z cytarabiną w wysokich dawkach jest zalecana do leczenia indukcyjnego, jeśli to możliwe biorąc pod uwagę wiek pacjenta, stan sprawności i funkcje narządów (I, A); • Radioterapia całego mózgu jako terapia konsolidująca po chemioterapii opartej na metotreksacie w wysokich dawkach jest powszechnie stosowana u młodych pacjentów i unikana u osób >60 r.ż z uwagi na ryzyko neurotoksyczności szczególnie wysokie u osób starszych (III,B); Należy unikać konsolidującej radioterapii u osób w podeszłym wieku, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź (III, B), lecz u tych którzy jej nie osiągnęli, zalecane jest zastosowanie niższych dawek radioterapii całego mózgu w zależności od odpowiedzi (III, B) • Kontrowersyjne pozostaje czy można bezpiecznie pominąć radioterapię, bez wpływu na odległe wyniki leczenia, również u młodych pacjentów z całkowitą odpowiedzią (III, C); • Chemioterapię wysokodawkową z następującym po niej autologicznym przeszczepem komórek macierzystych stosowanych jako leczenie konsolidujące można uznać za alternatywę dla radioterapii całego mózgu u kwalifikujących się do tej procedury pacjentów (III, B). <p>Leczenie opornych/nawrotowych pierwotnych chłoniaków centralnego układu nerwowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór terapii ratunkowej zależy od stanu klinicznego, toksyczności wcześniejszego leczenia i czasu trwania remisji. Na podstawie dostępnych ograniczonych dowodów nie można rekomendować standardowego postępowania u tych pacjentów. Pacjenci w dobrym stanie sprawności powinni być brani pod uwagę do zastosowania chemioterapii wysokodawkowej z następującym po niej autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (III,B); • Radioterapia całego mózgu pozostaje ważną opcją paliatywnego leczenia dla osób niezdolnych do tolerowania lub z nawrotem po wysokodawkowej, chemioterapii penetrującej OUN i nie kwalifikujących się z uwagi na swój stan do dalszej chemioterapii (III,B). <p><u>Poziomy dowód:</u></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędu) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</i></p> <p><i><u>Konflikt interesów</u> – autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</i></p> <p><i><u>Źródło finansowania</u> – brak informacji</i></p>

Skróty: allo-HSCT – allogeniczna transplantacja komórek macierzystych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation), Ara-C - Arabinozyd cytozyny, auto-HSCT – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (ang. autologous hematopoietic stem cell transplantation), BCR – receptor limfocytów B, BEAM – schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozynu, cytarabiny i melfalanu, BSC – najlepsza terapia wspomagająca (ang. best supportive care), CEOP – schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozynu, winkrystyny, prednizonu, CEPP – schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozynu, prednizonu, prokarbazyn, DA-EPOCH – schemat leczenia z zastosowaniem etopozynu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, DLBCL – chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma), ESMO - European Society for Medical Oncology, GDP – schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny, GemOX – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyny, IFRT – radioterapia pól zajętych (ang. involved-field radiotherapy), MTX – metotreksat, GCB – (ang. germinal centre B-cell) chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, OUN – ośrodkowy układ nerwowy, PCNSL - pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, R-CHOP – schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu, R-DHAP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny), R-ICE – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozynu, R-GDP – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, gemcytabiny i deksametazonu, WBRT – radioterapia całego mózgu

Opis odnalezionych wytycznych

Odnaleziono 6 dokumentów opisujących postępowanie w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, z czego trzy dokumenty NCCN 2020b, PTOK 2020b oraz ESMO 2016 opisują zasady postępowania u pacjentów z pierwotnym zajęciem OUN.

Wytyczne PTOK 2020a u pacjentów z DLBCL z nawrotem choroby po auto-HSCT rekomendują leczenie ratunkowe w postaci kolejnej linii chemioterapii czy też kwalifikacji do badań klinicznych z nowymi cząsteczkami. W wybranych przypadkach zaleca się również przeprowadzenie allo-HSCT. Wytyczne wskazują, że u pacjentów niekwalifikujących się do auto-HSCT można zastosować leczenie polatuzumabem vedotin (w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem) lub po nieskuteczności co najmniej dwóch linii leczenia – piksantron.

Podobnie kształtują się zalecenia NCCN 2020a w których wskazuje się, że w przypadku pacjentów niekwalifikujących się do transplantacji lub mających częściową odpowiedź na wcześniejsze leczenie należy zastosować chemioterapię II linii, udział w badaniu klinicznym, radioterapię czy BSC. Wśród terapii II i kolejnych linii leczenia wymienia się chemioterapię z zastosowaniem m.in. schematu CEPP, CEOP czy DA-EPOCH. Wytyczne wskazują, że w przypadku pacjentów z chłoniakiem o podtypie non-germinal centre B-cell użyteczna może okazać się terapia ibrutinibem lub lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem.

Wytyczne ESMO 2015 w II i kolejnych liniach leczenia zalecają zastosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie jeśli jest możliwa takich jak np.: R-DHAP czy R-ICE, wskazują także, że dodatkowo można zastosować radioterapię. Wytyczne ESMO 2015 podobnie jak PTOK 2020a wskazują że po niepowodzeniu auto-HSCT w niektórych przypadkach można rozważyć przeprowadzenie allo-HSCT. Warto nadmienić, że wytyczne ESMO 2015 wskazują, że u pacjentów bez profilu ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania (non-GCB) korzyści może przynieść leczenie lenalidomidem, jednakże powyższe stwierdzenie nie ma przypisanej siły dowodów i nie stanowi rekomendacji.

W przypadku pacjentów z DLBCL z pierwotnym zajęciem OUN wytyczne PTOK 2020b wskazują, że nie ma jasnych zaleceń co do terapii tych pacjentów. U chorych niekwalifikujących się do intensywnego leczenia jako formę leczenia paliatywnego można rozważyć stosowanie deksametazonu. Wytyczne wymieniają również radioterapię mózgowia u pacjentów, u których nie zastosowano jej wcześniej. Ponadto wytyczne zalecają zastosowanie lenalidomidu w oparciu o wyniki opisu 6 przypadków, spośród których 3 pacjentów odniosło korzyści z leczenia. Co więcej wytyczne wskazują, że skuteczne mogą się okazać również pomalidomid, idelalazyb czy ibrutinib jednak ww. cząsteczki są wciąż w fazie badań klinicznych.

Ponadto wytyczne ESMO 2016, odnoszące się do pacjentów z pozawęzłowym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B, wskazują, że wybór leczenia zależy ściśle od stanu klinicznego pacjenta oraz toksyczności wcześniejszego leczenia. Wytyczne PTOK 2020b, ESMO 2016 oraz NCCN 2020b obejmujące pacjentów z chłoniakiem pierwotnym OUN zalecają wysokodawkową chemioterapię u pacjentów, u których jest to możliwe. Wytyczne NCCN 2020b dodatkowo wskazują na zastosowanie radioterapii całego mózgu, radioterapię obejmującą pierwotnie zajęte miejsce, inną chemioterapię systemową lub leczenie paliatywne/BSC, u pacjentów u których odpowiedź na leczenie po chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych trwała poniżej 12 miesięcy. Ponadto wytyczne ESMO 2016 wskazują, że radioterapia całego mózgu pozostaje ważną opcją paliatywnego leczenia u osób niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Analizowane wskazanie obejmuje pacjentów z DLBCL o podtypie non-GCB z zajęciem OUN po wysokodawkowej chemioterapii z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Ponadto zgodnie z informacjami ze zlecenia populacja docelowa obejmuje pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii.

W wytycznych wskazano, że u pacjentów z podtypem DLBCL non-GCB korzyści z leczenia może przynieść zastosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (NCCN 2020a) lub w monoterapii (ESMO 2015).

Zgodnie z informacjami z wytycznych u pacjentów z zajęciem OUN wybór kolejnych linii leczenia zależy ściśle od toksyczności wcześniejszego leczenia oraz stanu pacjenta. Wśród rekomendowanych terapii u pacjentów niekwalifikujących się do wysokodawkowej chemioterapii znalazły się radioterapia całego mózgu, włączenie do badań klinicznych z nowymi cząsteczkami, leczenie paliatywne czy też BSC.

Wytyczne PTOK 2020b u pacjentów z DLBCL z pierwotnym zajęciem OUN zalecają zastosowanie lenalidomidu, który zgodnie z opisem 6 przypadków w publikacji Houillier 2015 okazał się skuteczny u 3 leczonych tym lekiem osób. Wytyczne wymieniają również pomalidomid, idelalazyb i ibrutynib jako potencjalnie skuteczne opcje leczenia chłoniaków OUN, jednak wspomniane cząsteczki wciąż znajdują się w fazie badań klinicznych.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, a także fakt, że wybór typu terapii dla osób z DLBCL i zajęciem OUN zależy ściśle od stanu pacjenta można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma jednej technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym w ramach niniejszego raportu jako technologię alternatywną dla leczenia lenalidomidem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty stosowania leku Revlimid (lenalidomid). Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Revlimid wyniesie ██████ PLN. W zleceniu MZ podano wartość netto terapii, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe oraz koszt brutto terapii.

Zlecenie MZ zakłada 3-miesięczną terapię lekiem Revlimid. Podane w zleceniu dawkowanie obejmuje jedną tabletkę dziennie przez 21 dni oraz 7 dni przerwy. Na terapię będą składały się 3 opakowania leku Revlimid po 21 tabletek (koszt netto jednego opakowania wynosi ██████ PLN).

Z uwagi na fakt, iż wnioskowane opakowanie leku Revlimid tj. 21 kapsułek á 25 mg, jest obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka plazmocytozy (ICD10 C90.0)” oszacowano również koszt 3 miesięcznej terapii na podstawie ceny ze zlecenia. Dodatkowo w poniższej tabelii zestawiono również cenę z komunikatów DGL za marzec 2019 r.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami koszt 3 miesięcznej terapii lekiem Revlimid jednego pacjenta w oparciu o cenę ze zlecenia MZ jest ██████ niż oszacowany koszt na podstawie obwieszczenia MZ oraz ██████ niż koszt oszacowany na podstawie komunikatu DGL z marca 2019 r. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 9. Ceny i koszty ocenianej interwencji

Kategoria kosztów	Zlecenie MZ (brutto PLN*)	Obwieszczenie (brutto PLN*)	Komunikat DGL za marzec 2019 r. (brutto PLN*)
Koszt 1 opakowanie leku Revlimid (21 kapsułek a 25 mg)	██████	17 393,00	15 460,41
Koszt 3-miesięcznej terapii [^] (3 opakowań leku)	██████	52 179,00	46 381,23

[^] 3-miesięczna terapia lekiem Revlimid zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ wyniesie łącznie 84 dni (3 cykle po 28 dni)

* koszt opakowania zgodny ze zleceniem MZ zawiera jedynie marżę hurtową (5%), podane ceny brutto zawierają również podatek VAT (8%)

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych dotyczących pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B z rozszanym, wielogniskowym zajęciem mózgu, u których zastosowano intensywne leczenie chemio-immunoterapią z konsolidacją chemioterapią wysokodawkową wspomaganą autotransplantacją komórek macierzystych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Ayers 2020	Ayers EC, Margolis D, Landsburg DJ, Real World Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies, <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.008 .
Mondello 2019	Patrizia Mondello, Normann Steiner, Wolfgang Willenbacher et al. Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is It a Valid Treatment Option? <i>The Oncologist</i> 2016;21:1107–1112.
Czuczman 2017	Myron S. Czuczman, Marek Trnený, Andrew Davies, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma <i>Clin Cancer Res</i> 2017;23:4127-4137. Published OnlineFirst April 5, 2017.

Rekomendacje kliniczne

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, clinical practice guidelines, <i>Annals of Oncology</i> 26, v116–v125, 2015.
ESMO 2016	Vitolo U, Seymour J F, Martelli M, et al., Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, clinical practice guidelines, <i>Annals of Oncology</i> 27, v91–v102, 2016.
NCCN 2020a	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), B-Cell Lymphomas, Version 4.2020 – August 13, 2020.
NCCN 2020b	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Central Nervous System Cancers, Version 3.2020 – September 11, 2020.
PTOK 2020a	Warzocha K, Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory, 2020.
PTOK 2020b	Chełstowska M, Chłoniaki pierwotne ośrodkowego układu nerwowego, Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory, 2020.

Pozostałe publikacje

ChPL Revlimid	Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf (dostęp 27.10.2020 r.)
Houillier 2015	Houillier C., Choquet S., Touitou V. i wsp. Lenalidomide monotherapy as salvage treatment for recurrent primary CNS lymphoma. <i>Neurology</i> 2015; 84: 325–326.
Opinia RP 202/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak niezziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/165/ORP/U_34_263_24082020_o_202_Revlimid_lenalidomid_RDTL.pdf (dostęp 27.10.2020 r.)
Opinia RP 220/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ORP/U_36_285_07092020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf (dostęp 27.10.2020 r.)
Opinia 97/2020	Opinia nr 97/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak niezziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/165/REK/27%2008%202020%20opinia%20RDTL%20nr%2097%20Revlimid.pdf (dostęp: 27.10.2020 r.)
Opinia nr 110/2020	Opinia nr 110/2020 z dnia 9 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf (dostęp: 27.10.2020 r.)
Raport OT.422.114.2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/RPT/OT.422.114.2019_Kymriah_tisagenlecleucel_C85.7_BIP.pdf (dostęp 27.10.2020 r.)

Rekomendacja 54/2019	nr	Rekomendacja nr 54/2019 z dnia 16 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/REK/RP_54_2019_Revlimid_MKP.pdf (dostęp: 27.10.2020 r.)
Stanowisko 56/2019	RP	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)” https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf (dostęp: 27.10.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
14	("lenalidomide"[MeSH Terms] OR "lenalidomide"[Title/Abstract] OR "revlimid"[Title/Abstract] OR ("cc5013"[Title/Abstract] OR "cc 5013"[Title/Abstract])) AND ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] 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]) AND ("recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrencies"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields] OR "refractory"[All Fields] OR "advance"[All Fields] OR "advanced"[All Fields] OR "advancement"[All Fields] OR "advancements"[All Fields] OR "advances"[All Fields] OR "advancing"[All Fields] OR "progress"[All Fields])	127
13	"recurrence"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrences"[All Fields] OR "recurrency"[All Fields] OR "recurrent"[All Fields] OR "recurrently"[All Fields] OR "recurrents"[All Fields] OR "recurrence"[MeSH Terms] OR "recurrence"[All Fields] OR "relapse"[All Fields] OR "relapses"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsing"[All Fields] OR "relapsed"[All Fields] OR "relapser"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR "relapsers"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractoriness"[All Fields] OR "refractory"[All Fields] OR "refractory"[All Fields] OR "advance"[All Fields] OR "advanced"[All Fields] OR "advancement"[All Fields] OR "advancements"[All Fields] OR "advances"[All Fields] OR "advancing"[All Fields] OR "progress"[All Fields]	2,942,166
12	("lenalidomide"[MeSH Terms] OR "lenalidomide"[Title/Abstract] OR "revlimid"[Title/Abstract] OR ("cc5013"[Title/Abstract] OR "cc 5013"[Title/Abstract])) AND ("lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] 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])	167
11	"lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms] 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]	25,853
10	"DLBCL"[Title/Abstract]	7,267
9	"lymphoma large lymphoid diffuse"[Title/Abstract]	1
8	"lymphoma large cell diffuse"[Title/Abstract]	2
7	"diffuse large b cell lymphoma"[Title/Abstract]	12,753
6	"lymphoma, large b cell, diffuse"[MeSH Terms]	19,956
5	"lenalidomide"[MeSH Terms] OR "lenalidomide"[Title/Abstract] OR "revlimid"[Title/Abstract] OR "cc5013"[Title/Abstract] OR "cc 5013"[Title/Abstract]	4,774
4	"cc5013"[Title/Abstract] OR "cc 5013"[Title/Abstract]	67
3	"revlimid"[Title/Abstract]	132
2	"lenalidomide"[Title/Abstract]	4,345
1	"lenalidomide"[MeSH Terms]	2,693