

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0



AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (YESCARTA®) W TERAPII NAWROTOWYCH LUB OPORNYCH NA LECZENIE CHŁONIAKÓW ROZLANYCH Z DUŻYCH KOMÓREK B



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3

31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;

Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 9 października 2020 roku

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

[Redacted text block]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	4
1. WSTĘP	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
1.2. Uzasadnienie celu analiz	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja	9
2.2. Epidemiologia.....	11
2.3. Etiologia i patogenez	18
2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania	19
2.5. Przebieg choroby i rokowanie	22
2.6. Metody leczenia	25
2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	28
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	31
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	36
4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce.....	36
4.2. Rekomendacje agencji HTA	39
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	41
6. WYBÓR KOMPparatorÓW	44
7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECZYJNEGO	47
7.1. Populacja docelowa	47
7.2. Interwencja.....	47
7.3. Komparatory.....	47
7.4. Punkty końcowe	47
7.5. Metodyka badań.....	48
7.6. Zakres analizy klinicznej	48
8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	49
8.1. Aksykabtagen cyloleucel.....	49
8.2. Tisagenlecleucel	54
8.3. Terapia standardowa	60
9. BIBLIOGRAFIA	61
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	66

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Allogenic stem cell transplantation</i>)
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
AXI-CEL	Aksykabtagen Cyloleucel (<i>Axicabtagene Ciloleucel</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CAR	Chimerowy receptor antygenowy (<i>Chimeric Antigen Receptor</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHOP / R-CHOP	Cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon / Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie / Całkowita remisja (<i>Complete Response / Complete Remission</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (<i>Cytokine release syndrome</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>)
ECOG	Skala ogólnej sprawności pacjenta (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FL	Chłoniak grudkowy (<i>ang. follicular lymphoma</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HGBCL	Chłoniak z komórek B o dużym stopniu złośliwości (<i>High-grade B-cell lymphoma</i>)

HTA	Ocena technologii medycznych <i>(Health Technology Assessment)</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)</i>
IWG	Międzynarodowa Grupa Robocza <i>(International Working Group)</i>
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina <i>(Non-Hodgkin's lymphoma)</i>
NICE	Brytyjska agencja HTA <i>(National Institute for Health and Clinical Excellence)</i>
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i>
PBAC	Australijska agencja HTA <i>(Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)</i>
PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej <i>(Positron emission tomography)</i>
PIX	Piksantron <i>(Pixantrone)</i>
PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B <i>(Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)</i>
SMC	Szkocka agencja HTA <i>(Scottish Medicine Consortium)</i>
SoC	Terapia standardowa <i>(Standard of care)</i>
TFL	Transformowany chłoniak grudkowy (DLBCL powstały w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego) <i>(Transformed Follicular Lymphoma)</i>
TIS	Tisagenlecleucel
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą elementem wniosku o finansowanie ze środków publicznych aksykabtagenu cyloleucel (Yescarta®) stosowanego w terapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie:

- chłoniakiem rozlany z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL),
- chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*),
- DLBCL powstałym w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*)
- lub pierwotnym chłoniakiem śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL,

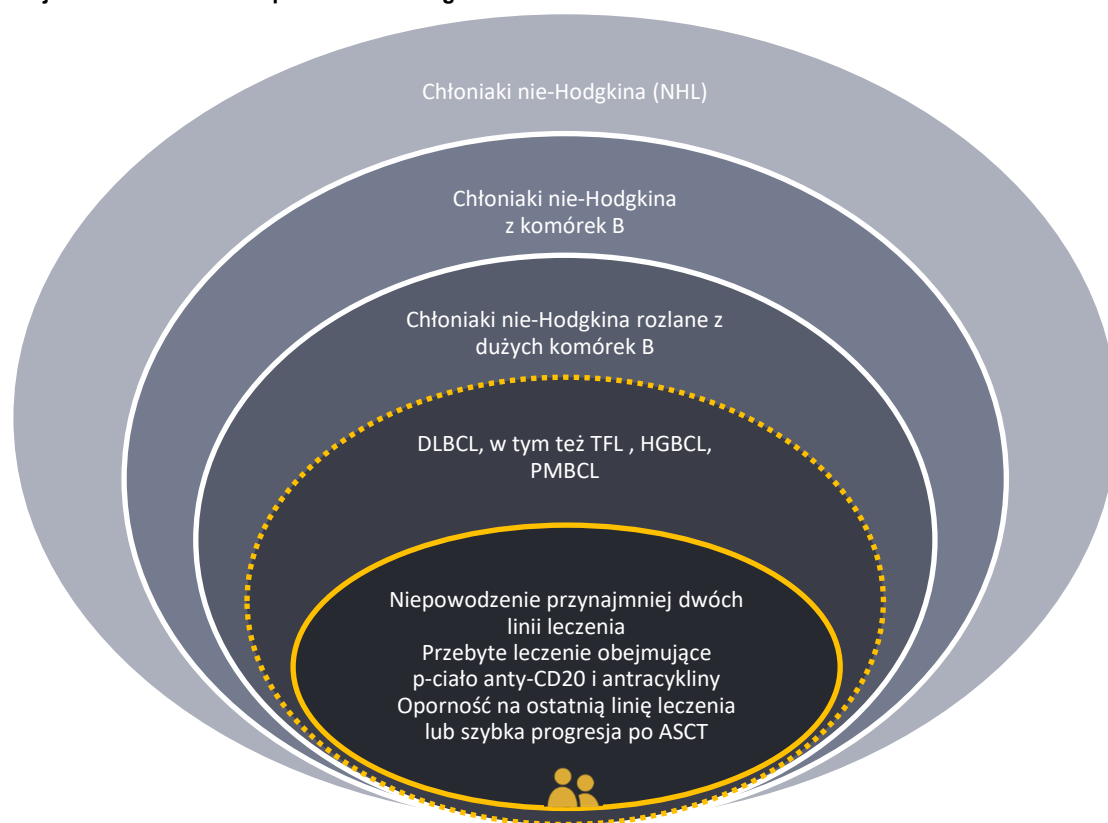
którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT; Rysunek 1).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. aktualny status refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. aktualną praktykę kliniczną leczenia DLBCL, TFL, HGBCL i PMBCL w Polsce,
5. definiowanie PICO wraz z wyborem opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać preparat Yescarta® w analizach oceny technologii medycznych,
6. prezentację opcji terapeutycznych: preparatu Yescarta® i wskazanych dla niego komparatorów.

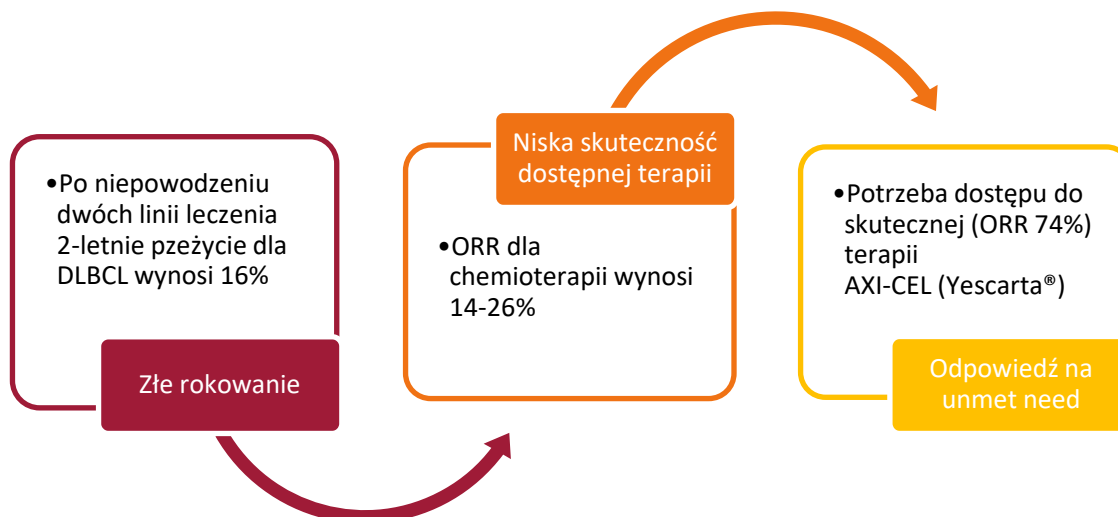
Rysunek 1.
Populacja docelowa analiz dla produktu leczniczego Yescarta®



1.2. Uzasadnienie celu analiz

DLBCL i jego podtypy (m.in. PMBCL, HGBCL i TFL) to agresywne schorzenia nowotworowe spowodowane rozrostem dojrzałych obwodowych limfocytów B, należące do grupy chłoniaków nie-Hodgkina nazywanych również chłoniakami nie-Hodgkina (NHL, ang. *Non-Hodgkin lymphoma*). DLBCL stanowi aż 30–40% przypadków wszystkich NHL, w tym 80% przypadków NHL agresywnych [1–6]. DLBCL należy do grupy agresywnych NHL, w przebiegu których przeżycie chorych od momentu diagnozy bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy, a nowotwory te w 2017 roku w Polsce zdiagnozowano u około 1100 osób. [3, 7]. Część chorych ze zdiagnozowanym DLBCL zostaje wyleczona w ramach chemioterapii 1. linii (najczęściej schemat R-CHOP), natomiast u pozostałych 30–40% pacjentów z DLBCL wystąpi nawrót lub oporność na leczenie i konieczne jest zastosowanie leczenia ratunkowego oraz wykonanie procedury ASCT (jako ≥2. linia leczenia systemowego) [8, 9]. Występowanie oporności lub nawrotu choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego znacznie pogarsza rokowanie pacjentów [3, 10, 11]. W tej grupie chorych bardzo niskie odsetki 2-letnich przeżyć, szacowane na zaledwie 16% [3, 11]. U chorych z wielokrotnie nawracającą chorobą lub opornych na leczenie aktualnie brakuje dostępu do terapii dającej wysokie szanse na uzyskanie remisji DLBCL, stąd duży nacisk oraz znaczne oczekiwania na pojawienie się skutecznej opcji dla tej grupy chorych. Podkreślić jednocześnie trzeba, że aktualnie dostępne w Polsce leczenie obejmujące chemioterapię cechuje się o wiele niższymi odsetkami pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wynoszących dla chemioterapii standardowej jedynie od 14% [12] do 26% [13].

Niedawno na terenie Unii Europejskiej (23 sierpnia 2018 roku) zarejestrowano nową terapię stosowaną w immunoterapii DLBCL i PMBCL – AXI-CEL (akcykabtagen cyloleucel, produkt leczniczy YESCARTA®) [14, 15]. Terapia AXI-CEL jest specyficzną dla danego pacjenta terapią, która dla chorych z DLBCL leczonych od 3. linii leczenia stanowi szansę na uzyskanie, nieobserwowanych dotychczas, bardzo wysokich odsetków odpowiedzi na leczenie, wynoszących 74%, w tym dla całkowitej odpowiedzi na leczenie wynoszących aż 54% [16].



ORR – ogólna odpowiedź na leczenie

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki nie-Hodgkina nazywane również chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. *Non-Hodgkin lymphoma*, kod ICD-10: C82–C86, C96) to nowotworowe schorzenia układu chłonnego stanowiące nadrzędną jednostkę chorobową, do której zalicza się m.in.: chłoniaki nie-Hodgkina rozlane, a wśród nich:

- **chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*)**, w tym m.in.:
 - **chłoniaka rozlanego z dużych komórek B powstałego w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego/transformowanego chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*)**,
 - **pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL, ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*)**,
 - **chłoniaka z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*)** Rysunek 2, Rysunek 3) [17–24].

Pod względem klinicznym/rokowniczym wymienia się następujące typy NHL:

- NHL powolne (indolentne), dla których charakterystyczne są przeżycia bez leczenia trwające od kilku do kilkunastu lat oraz możliwość wystąpienia transformacji do chłoniaków agresywnych (np. transformacja chłoniaka grudkowego do TFL),
- NHL agresywne, dla których przeżycia bez leczenia wynoszą od kilku do kilkunastu miesięcy,
- NHL bardzo agresywne, dla których przeżycia bez leczenia wynoszą od kilku do kilkunastu tygodni [3, 17, 25].

DLBCL to agresywna choroba nowotworowa należąca do grupy NHL, spowodowana rozrostem dojrzałych obwodowych limfocytów B [26]. Jest to choroba o zróżnicowanych cechach klinicznych, morfologicznych i genetycznych, obejmująca szereg postaci (m.in. HGBCL, TFL, PMBCL czy DLBCL gdzie indziej niesklasyfikowany), których wspólną cechą morfologiczną jest przewaga dużych komórek limfocytów B, a kliniczną – stosunkowo krótki, dynamiczny (agresywny) przebieg choroby [17, 22–24]. DLBCL stanowi 30–40% przypadków wszystkich NHL [2], w tym 80% przypadków NHL agresywnych [1].

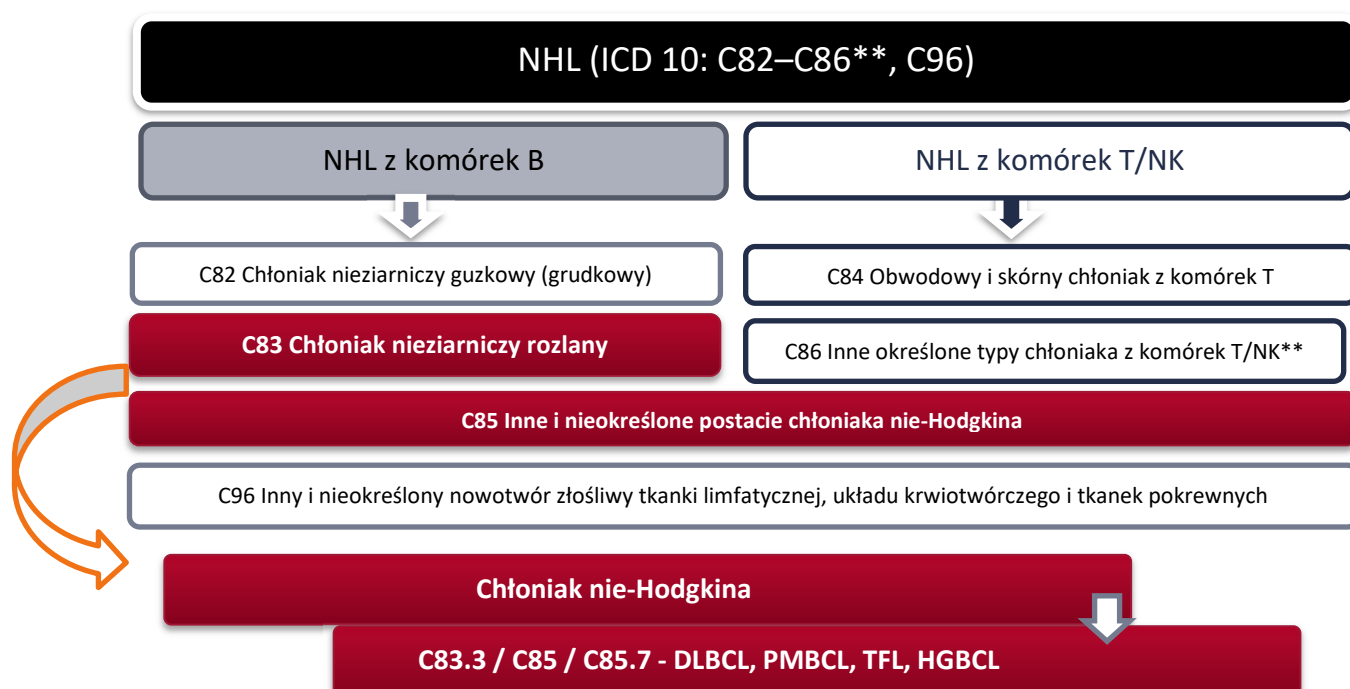
Klasyfikacja nowotworów układu chłonnego WHO z 2008 roku nie zawierała wyodrębnionej grupy chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), natomiast w ramach zaktualizowanej klasyfikacji WHO z 2016 roku taka grupa chłoniaków została już uwzględniona i wydzielona [22].

Chłoniaki nie-Hodgkina, w tym DLBCL, TFL, HGBCL i PMBCL są chorobami, które mogą zostać zakwalifikowane do kilku kodów ICD-10: C83.3, C85 oraz C85.7. W czerwcu 2018 roku Światowa

Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) przedstawiła projekt 11 rewizji ICD: ICD-11. Ostateczna wersja ICD-11 zostanie zaprezentowana na Światowym Zgromadzeniu Zdrowia w maju 2019 roku, a oficjalnie stosowana będzie od stycznia 2022 roku [27, 28]. Według klasyfikacji ICD-11 dla DLBCL i PMBCL będą obowiązywać następujące kody: DLBCL – kod ICD-11: 2A81, PMBCL – kod ICD-11: 2A81.0 [28]. Dla HGBCL i TFL nie odnaleziono kodów według klasyfikacji ICD-11.

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego zastosowanie skrótu DLBCL odnosić się będzie do wszystkich przypadków DLBCL, w tym jego podtypów. Skrót dla poszczególnych podtypów DLBCL używane będą natomiast w sytuacji gdy była potrzeba podkreślenia, że dana informacja odnosi się bezpośrednio do podanego podtypu.

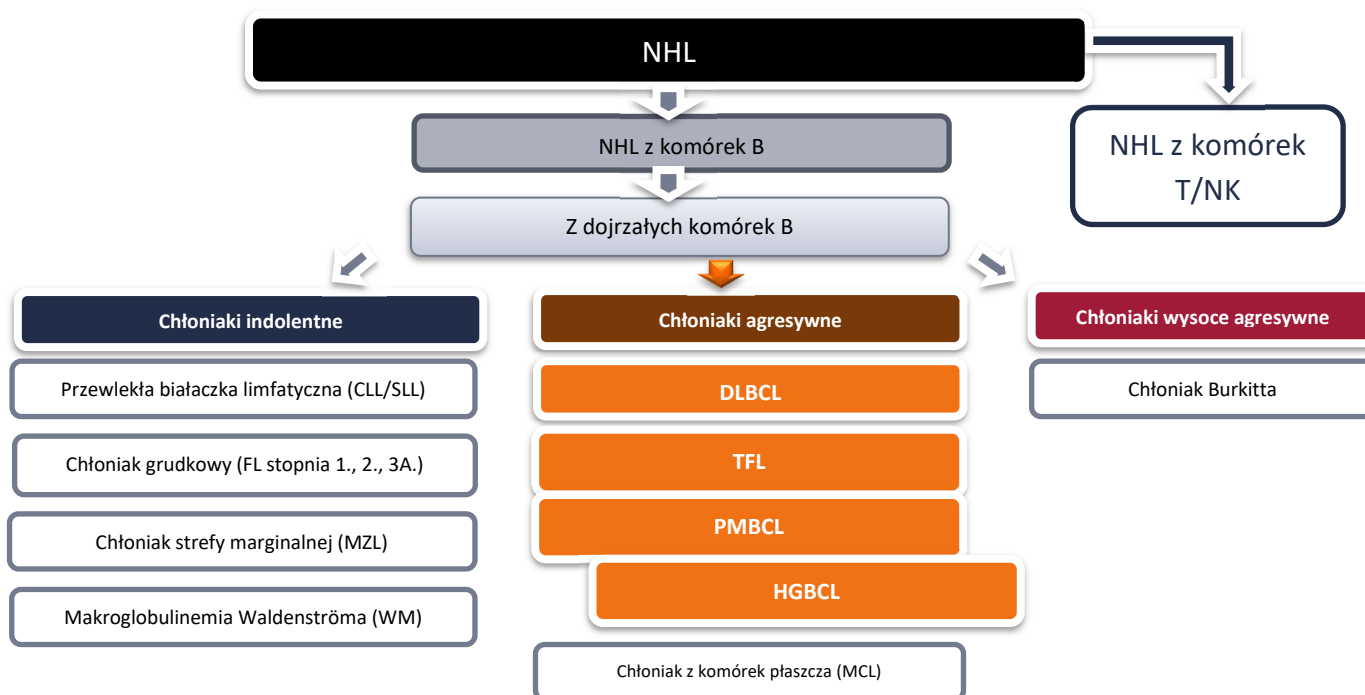
Rysunek 2.
Klasyfikacja NHL i umiejscowienie DLBCL w grupie NHL* [17–21]



*Dane epidemiologiczne przedstawione w kolejnym rozdziale pochodzące z GLOBOCAN dla NHL uwzględniają kody ICD-10: C82–86, C96, natomiast dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dla NHL uwzględniają kody ICD-10: C82–85, C96, natomiast dane Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) dla NHL uwzględniają kody ICD-10: C82–85.

**Według 10 rewizji ICD (ICD-10) w wersji angielskiej dostępny jest dodatkowo kod C86, którego nie wymienia ICD-10 w wersji polskiej.

Rysunek 3.
Podział NHL z uwzględnieniem podtypów, dla których wskazane jest leczenie AXI-CEL [17, 22–24]



2.2. Epidemiologia

Dane światowe

Zgodnie z danymi GLOBOCAN (projekt Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem, *International Agency for Research on Cancer, IARC*), w 2018 roku na świecie odnotowano ogółem 509 590 zachorowań na NHL (kody ICD-10: C82–86, C96; Tabela 1). Najwyższy standaryzowany wskaźnik zapadalności obserwuje się wśród populacji zamieszkującej region obu Ameryk oraz Europy [29].

DLBCL jest jednym z najczęściej rozpoznawanych rodzajów NHL (35% wszystkich przypadków) o wysokim stopniu złośliwości u osób dorosłych [6, 26]. Analiza szczegółowych danych z lat 2011–2015 pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazuje, że DLBCL występuje w każdej grupie wiekowej, ale najczęściej diagnozowany jest w przedziale wiekowym 65–74 lat (Wykres 1). Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 65 lat. DLBCL diagnozowany jest częściej u mężczyzn niż u kobiet [30].

Według danych GLOBOCAN w 2018 roku z powodu NHL zmarło blisko 103 tys. osób [29].

Z kolei PMBCL stanowi około 2–4% wszystkich NHL i około 6% spośród przypadków DLBCL. Choroba ta najczęściej dotyczy młodych dorosłych (mediana wieku w momencie zachorowania wynosi 35 lat), przeważnie kobiet [5].

FL (kod ICD-10: C82) jest drugim pod względem częstości występowania NHL oraz jednym z najczęściej rozpoznawanych chłoniaków indolentnych NHL (20–35% wszystkich przypadków NHL, 70% indolentnych NHL), dla którego charakterystyczne jest występowanie transformacji do agresywnego DLBCL (TFL) [31–33]. Mediana wieku w momencie diagnozy FL wynosi 60–65 lat, nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni. Transformacja (TFL) dotyczy 10–70% pacjentów z FL ogółem, a ryzyko wystąpienia TFL wynosi 2–3% rocznie, natomiast 5- i 10-letni wskaźnik transformacji TFL wynosi odpowiednio 11–17% i 30% (Tabela 2) [31, 32].

Tabela 1.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2018 roku (GLOBOCAN) [29]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	NHL	DLBCL*	PMBL#	NHL	DLBCL*	PMBL#
Kobiety	224 877	78 707	4 722	102 775	35 971	2 158
Mężczyźni	284 713	99 650	5 979	145 969	51 089	3 065
Ogółem	509 590	178 357	10 701	248 724	87 053	5 223

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że DLBCL stanowi 35% wszystkich NHL (PTOK) [34]

#Oszacowania własne w oparciu o założenia, że PMBL stanowi 6% wszystkich DLBCL [5]

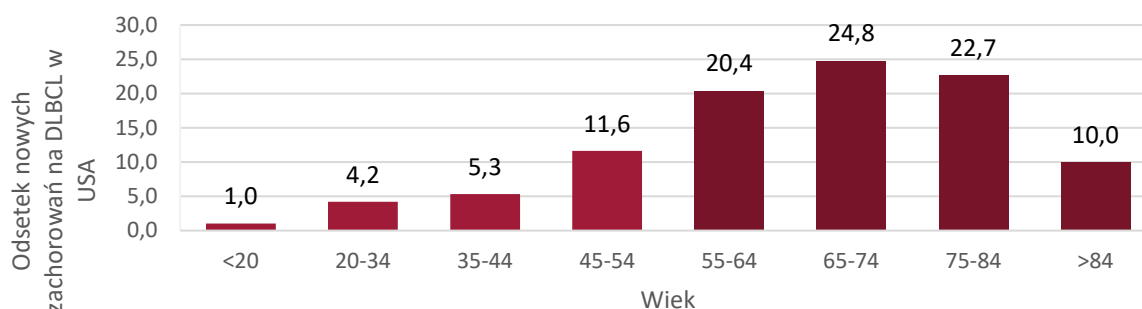
Tabela 2.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2018 roku (GLOBOCAN) – oszacowanie populacji TFL [29]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	NHL	FL*	TFL#	NHL	FL*	TFL#
Kobiety	224 877	62 966	6 297–44 076	102 775	28 777	2 878–20 144
Mężczyźni	284 713	79 720	7 972–55 804	145 969	40 871	4 087–28 610
Ogółem	509 590	142 685	14 269–99 880	248 724	174 107	17 411–121 875

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że FL stanowi 20–35% (średnio 28%) wszystkich NHL [31–33].

#Oszacowania własne w oparciu o założenia, że TFL stanowi 10–70% wszystkich FL [31, 32].

Wykres 1.
Odsetek nowych zachorowań na DLBCL w USA w latach 2011–2015 z podziałem na grupy wiekowe [30]



Europa

Zgodnie z danymi EURO CARE-5, w Unii Europejskiej (UE, dane z 20 krajów członkowskich), w latach 1996–2007 odnotowano ponad 54 tys. przypadków zachorowań na DLBCL [35]. Najwięcej przypadków

zarejestrowano w Europie Środkowej (Wykres 2). W Europie co roku rozpoznaje się 3–4 nowe przypadki na 100 tys. mieszkańców w populacji ogólnej [36].

Zgodnie z danymi EURO CARE-5, w Unii Europejskiej (UE, dane z 20 krajów członkowskich), w latach 1996–2007 odnotowano ponad 32 tys. przypadków zachorowań na FL, w tym około 3,2–22,5 tys. przypadków zachorowań na TFL [35]. Najwięcej przypadków zarejestrowano w Wielkiej Brytanii (Tabela 3).

Według estymowanych przez Orphanet danych w 2020 roku w Europie rozpoznane zostaną 3 nowe przypadki DLBCL na 100 tys. mieszkańców. Chorobowość DLBCL i PMBCL wyniesie odpowiednio 43 i 5 osób na 100 tys. mieszkańców Europy (Tabela 4) [37].

Wykres 2.

Liczba zachorowań na DLBCL w Unii Europejskiej w latach 1996–2007 (EURO CARE-5) [35]

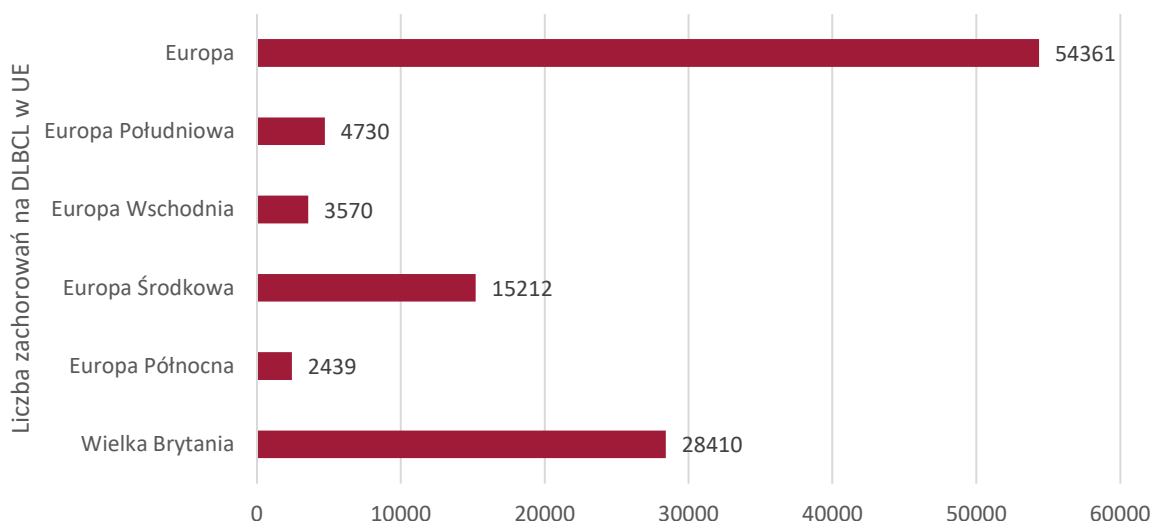


Tabela 3.

Liczba zachorowań na FL i TFL w Unii Europejskiej w latach 1996–2007 (EURO CARE-5) [35]

Rodzaj choroby	Zachorowalność					
	Europa	Europa Południowa	Europa Wschodnia	Europa Środkowa	Europa Północna	Wielka Brytania
FL	32 110	1 939	1 418	8 387	1 794	18 572
TFL	3 211–22 477	194–1 357	142–993	839–5 871	179–1256	1 857–13 000

#Oszacowania własne w oparciu o założenia, że TFL stanowi 10–70% wszystkich FL [31, 32].

Tabela 4.

Estymowane współczynniki zapadalności i chorobowości na DLBCL i PMBCL w 2020 roku w Europie wg danych Orphanet (niezależnie od płci) [37]

Wskaźnik	DLBCL	PMBCL
Współczynnik zapadalności / 100 tys. na rok	2,8	bd
Współczynnik chorobowości / 100 tys. na rok	43,0	5,0

Brak danych dla TFL

Polska

Nie odnaleziono wskaźników epidemiologicznych dla DLBCL, jak również TFL, HGBCL i PMBCL. Najbardziej aktualne dane z 2017 roku zebrane w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) obejmują pacjentów z:

- chłoniakami nie-Hodgkina rozlanymi (ICD-10: C83) bez zawężeń do podkodu dla DLBCL oraz TFL, HGBCL, PMBCL (ICD-10: C83.3),
- innymi i nieokreślonymi postaciami chłoniaka nie-Hodgkina (ICD-10 C85 – kod, w ramach którego istnieje ewentualna możliwość klasyfikacji HGBCL, PMBCL i TFL),
- NHL (ICD-10: C.82–85, C.96 – kody, w ramach których wliczane są m.in. DLBCL, HGBCL, TFL i PMBCL) [4].

Według danych KRN chłoniaki nie-Hodgkina rozlane (ICD-10 C83) rozpoznano w 2017 roku u 1535 pacjentów, w tym 811 przypadków u mężczyzn i 724 u kobiet (Tabela 5) [4]. Ponadto na podstawie przedstawionych przez KRN danych największą zachorowalność na chłoniaki nie-Hodgkina rozlane odnotowuje się w grupie wiekowej powyżej 60. roku życia zarówno wśród mężczyzn jak i kobiet [4]. Według danych KRN z 2017 roku liczba zgonów z powodu chłoniaka nie-Hodgkina rozlanego (ICD-10: C83) wynosiła 573, w tym 301 zgonów odnotowano wśród mężczyzn, a 272 wśród kobiet (Tabela 5) [4].

Według danych KRN inne i nieokreślone postacie chłoniaka-Hodgkina (ICD-10 C85) rozpoznano w 2017 roku u 848 pacjentów, w tym 433 przypadków u mężczyzn i 415 u kobiet (Tabela 5) [4]. Według danych KRN z 2017 roku liczba zgonów z powodu innych i nieokreślonych postaci chłoniaka nie-Hodgkina (ICD-10 C85) wynosiła 890 osób, w tym 477 przypadków u mężczyzn i 413 u kobiet (Tabela 5) [4].

Zgodnie z danymi KRN, w 2017 roku w Polsce odnotowano ogółem ponad 3 tys. zachorowań na NHL oraz prawie 1,9 tys. zgonów z powodu NHL (kody ICD-10: C.82–85, C.96, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8) [4]. Szacuje się, że NHL (ICD-10: C82–C85, C96) stanowią 2% wszystkich zgonów z powodu nowotworów [7].

W niniejszej analizie oszacowanie populacji z DLBCL, TFL, HGBCL oraz PMBCL oparto o:

- dane odsetkowe podtypów chłoniaka w grupie NHL, dane na temat częstości występowania TFL w grupie FL [5, 31–34],
- dane epidemiologiczne dla NHL (KRN z 2017 roku, Tabela 6, Tabela 7) [7].

Tabela 5.
Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce dla chłoniaków nie-Hodgkina rozlanych (ICD-10: C83) i innych chłoniaków (ICD-10: C85) w latach 2015–2017 na podstawie danych KRN [4, 38]

Płeć	ICD-10: C83						ICD-10: C85					
	Liczba przypadków			Współczynnik standaryzowany / 100 tys.			Liczba przypadków			Współczynnik standaryzowany / 100 tys.		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Zachorowalność												
Mężczyźni	832	750	811	3,0	2,6	2,8	418	447	433	1,4	1,5	1,4
Kobiety	776	685	724	2,0	1,8	1,9	429	386	415	1,1	1,0	1,1
Ogółem	1 608	1 435	1535	bd	bd	2,3	847	833	848	bd	bd	1,2
Zgony												
Mężczyźni	292	320	301	1,0	1,0	0,9	435	471	477	1,4	1,4	1,4
Kobiety	317	313	272	0,7	0,6	0,6	374	349	413	0,8	0,7	0,8
Ogółem	609	633	573	bd	bd	0,7	809	820	890	bd	bd	1,1

Tabela 6.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C85, C96) w Polsce w 2017 roku (KRN) [7]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	NHL	DLBCL*	PMBL#	NHL	DLBCL*	PMBL#
Kobiety	1519	532	32	884	309	19
Mężczyźni	1626	569	34	1014	355	21
Ogółem	3145	1101	66	1898	664	40

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że DLBCL stanowi 35% wszystkich NHL (PTOK) [34]

#Oszacowania własne w oparciu o założenia, że PMBL stanowi 6% wszystkich DLBCL [5]

Tabela 7.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C85, C96) w Polsce w 2017 roku (KRN) – oszacowanie populacji TFL [7]

Płeć	Zachorowalność			Zgony		
	NHL	FL*	TFL#	NHL	FL*	TFL#
Kobiety	1519	425	43–298	884	248	25–174
Mężczyźni	1626	455	46–319	1014	284	28–199
Ogółem	3145	880	89–67	1898	532	53–373

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że FL stanowi 20–35% (średnio 28%) wszystkich NHL [31–33].

#Oszacowania własne w oparciu o założenia, że TFL stanowi 10–70% wszystkich FL [31, 32].

Tabela 8.
Standaryzowane współczynniki zachorowań dla NHL (ICD-10: C82–C85, C96) w Polsce w 2017 roku (KRN) [7]

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
Współczynnik standaryzowany zapadalności / 100 tys. na rok	4,1	5,6	bd
Współczynnik standaryzowany zgonów / 100 tys. na rok	1,8	3,1	bd

Zidentyfikowano ponadto polskie dane dotyczące chorobowości związanej ze wszystkimi NHL. W ramach tej grupy DLBCL stanowią 30–40% przypadków, a PMBCL 2–4% przypadków. Według danych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) z 2012 roku w Polsce chorobowość roczna, 3- i 5-letnia¹ NHL wynosiły odpowiednio 1,9 tys., 4,6 tys. oraz 6,5 tys. [2, 5, 39].

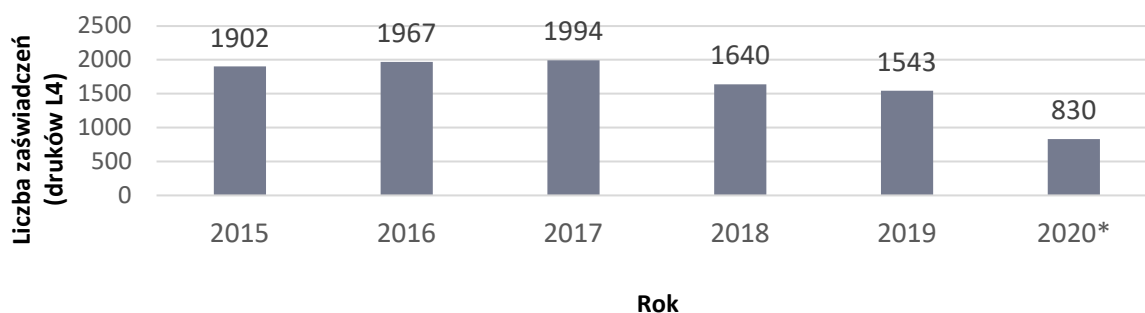
Według szacunków polskiego konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii prof. Wiesława Jędrzejczaka, 30–40% przypadków DLBCL jest opornych na leczenie lub nawraca. W III lub IV linii leczonych jest około 200–300 pacjentów z DLBCL [8, 9].

Chłoniaki klasyfikowane jako HGBCL stanowią od 5% do 10% przypadków DLBCL. Ich charakterystyczną cechą jest występowanie kilku nieprawidłowości genetycznych jednocześnie, takich jak występowanie podwójnej translokacji genów *MYC* i *BCL2* (*double hit*) oraz z możliwym wystąpieniem translokacji *BCL6* (*triple hit*). Chłoniaki z tego typu nieprawidłowościami charakteryzuje wysoki poziom agresywności. [1, 40, 41].

Chłoniaki, w tym NHL, a szczególnie często występujący DLBCL generują także koszty społeczne i ekonomiczne. Choroba prowadzi nierzadko do utraty zdolności do pracy i przejścia na świadczenia rentowe. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) chłoniaki nie-Hodgkina rozlane (kod ICD-10: C83) do, których należy DLBCL były na przestrzeni ostatnich pięciu lat powodem wydawania około 1500 do niemal 2000 zaświadczeń rocznie (druki L4) dotyczących czasowej niezdolności do pracy (Wykres 3). Liczba zaświadczeń lekarskich (druków L4) wydanych z powodu rozpoznania innych i nieokreślonych postaci NHL (ICD-10: C85) wyniosła w 2019 roku ponad 2900, a w pierwszej połowie 2020 roku 1818 (Dane obejmujące dwa pierwsze kwartały 2020 roku, Wykres 4) [42].

W wyniku choroby pacjenci tracą zdolność do pracy i często przechodzą na świadczenia rentowe. Opierając się na danych ZUS chłoniaki nie-Hodgkina rozlane (kod ICD-10: C83) były w 2019 roku powodem wydania 72 pierwszorazowych i 147 ponownych orzeczeń lekarskich o niezdolności do pracy (Wykres 5). W przypadku rozpoznania ICD-10: C83 w 2019 roku wydano odpowiednio 89 i 196 pierwszorazowych oraz ponownych orzeczeń rentowych (Wykres 6) [43].

Wykres 3.
Zaświadczenia lekarskie (druki L4) wydane w latach 2015–2020* dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym (ICD-10: C83) (dane ZUS) [42]

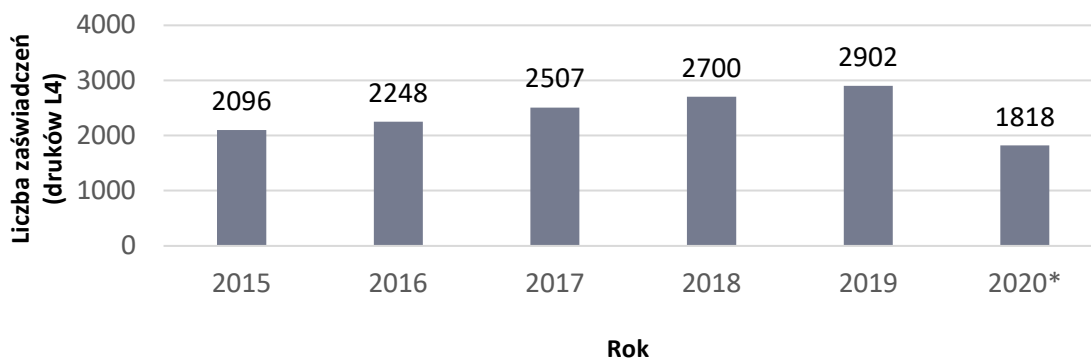


*Dane obejmujące dwa pierwsze kwartały 2020 roku.

¹Liczba chorych z rozpoznaniem w ciągu ostatniego roku, 3 oraz 5 lat.

Wykres 4.

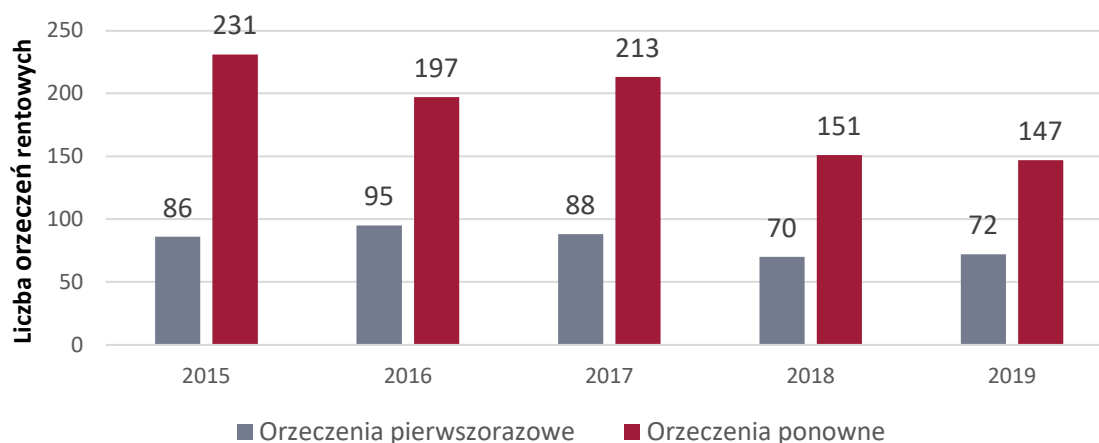
Zaświadczenia lekarskie (druki L4) wydane w latach 2015–2020* dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej innymi i nieokreślonymi postaciami NHL (ICD-10: C85, dane ZUS) [42]



Dane obejmujące dwa pierwsze kwartały 2020 roku.

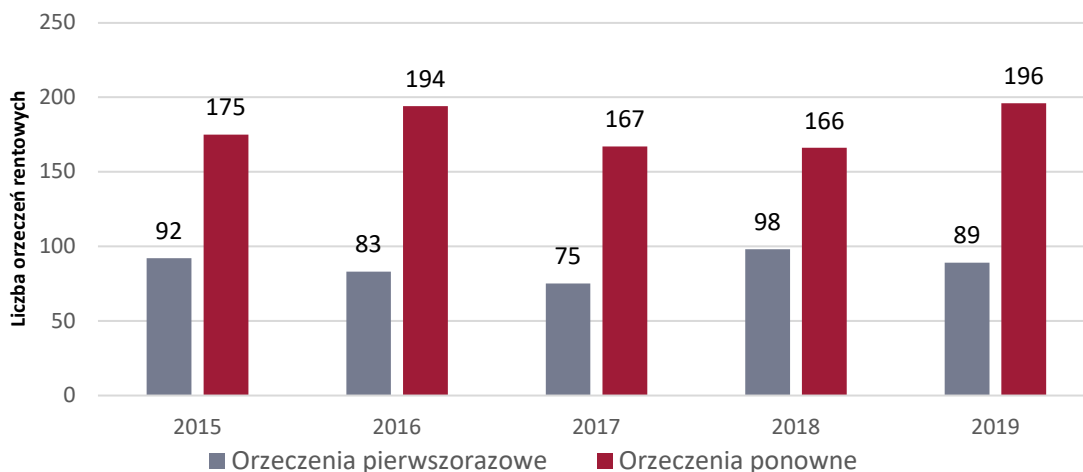
Wykres 5.

Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2015–2019 z powodu chłoniaków nie-Hodgkina rozlanych (ICD-10: C83, dane ZUS) [43]



Wykres 6.

Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2015–2019 z powodu innych i nieokreślonych postaci NHL (ICD-10: C85, dane ZUS) [43]



2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości przypadków DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Wśród czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na DLBCL wymienia się:

- czynniki środowiskowe:
 - praca w przemyśle chemicznym – gumowym, petrochemicznym,
 - narażenie na kontakt z herbicydami i pestycydami (rolnicy), jak również z benzenem, azbestem i promieniowaniem jonizującym,
- czynniki infekcyjne – zakażenie wirusem upośledzenia odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. *human hepatitis C virus*), wirusem Epstein-Barr (EBV, ang. *Epstein-Barr virus*),
- czynniki immunologiczne:
 - głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym,
 - wrodzone defekty immunologiczne, choroby autoimmunizacyjne,
 - wcześniejsza chemioterapia, szczególnie w skojarzeniu z radioterapią innej choroby nowotworowej i/lub immunoterapia, leczenie immunosupresyjne po przeszczepie narządów,
 - występowanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) i chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*) z zaburzeniami immunologicznymi towarzyszącymi chorobie podstawowej,
- czynniki jatrogenne [1, 26, 34].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i 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 [1, 26, 34].

Aberracje cytogenetyczne lub mutacje genów prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL to m.in.:

- translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC),
- nadekspresja białek MYC i BCL2 nie będąca wynikiem aberracji cytogenetycznych,
- mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych (m.in. np. TP53 czy gen retinoblastoma, RB) pojawiające się zwykle w późniejszych okresach choroby,
- polimorfizm genetyczny w locus genowym dla ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, human leukocyte antigens) na chromosomie 6 (zwłaszcza HLA-B) oraz genów EXOC2, MYC, NCOA1, PVT1 [1, 26, 34].

W przypadku PMBCL wśród wymienianych mechanizmów prowadzących do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B wzrastających w grasicy znajdującej się w śródpierści wymienia się następujące aberracje:

- wariacje liczby kopii genów REL, JMJD2C, PDL1 (CD274)/PDL2 (PDCD1LG2), JAK2,
- translokacje / rearanżacje chromosomowe w genie CIITA,
- mutacje w sekwencji kodującej genów: STAT6, SOCS1, MYC, TP53, TNFAIP3,
- hiperwentylację promotora genu p16/INK [44, 45].

TFL powstaje w wyniku transformacji indolentnego chłoniaka grudkowego do postaci agresywnego DLBCL. Aberracje cytogenetyczne lub mutacje genów prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w TFL to m.in.:

- translokacje onkogenów/nadekspresja białek (BCL2),
- mutacje (TP53, B2M, CCND3, GNA13, S1PR2, P2RY8),
- inaktywacja TP53, CDKN2A (p16INK4A), aktywacja MYC [31, 33, 46].

Wśród czynników ryzyka wystąpienia TFL wymienia się:

- brak odpowiedzi na leczenie I linii FL,
- międzynarodowy indeks prognostyczny chłoniaków grudkowych (FLIPI, ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) >2 [47].

2.4. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania

Rozpoznanie DLBCL opiera się na badaniu histopatologicznym, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu [34]. Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych i charakter ich tkankowego wzrostu, z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego oraz charakter odczynu podścieliska to zasadnicze elementy diagnostyki z tak pobranego materiału. W przypadku podejrzenia DLBCL, ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe (ocena ekspresji antygenów) z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej [34].

Komórki chłoniakowe DLBCL wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), w różnym odsetku przypadków BCL6, BCL2 i CD10 (20–50%) i wyjątkowo antygenu CD5 (<10%) [34].

W PMBCL w odróżnieniu od DLBCL nie stwierdza się aberracji molekularnych w zakresie genów kodujących białka BCL2, BCL6 oraz MYC. Najczęstszą aberracją cytogenetyczną w PMBCL są nadatki materiału genetycznego w obrębie chromosomu 9p [3].

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL w każdym przypadku musi być uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (Tabela 9), jak również oceną czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, ang.

International Prognostic Index (Tabela 10) [3, 34]. Istotnymi z punktu widzenia IPI są następujące cechy/czynniki:

- wiek,
- ocena stanu ogólnego chorego w oparciu o kryteria zaproponowane przez ECOG (ang. Eastern Cooperative Study Group; Tabela 11),
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby wg skali Ann Arbor,
- obecność węzłowych i pozawęzłowych zmian chorobowych (Tabela 10) [3, 34].

Ponadto w diagnostyce DLBCL wykonuje się szereg badań, m.in. badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe, których celem jest wybór optymalnej metody leczenia (Tabela 12) [34].

Tabela 9.
Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds) [34]

Stopień	Charakterystyka
I/IE	Zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych lub narządu limfatycznego (I), lub jednego narządu pozalimfatycznego (IE)
II/IIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych albo narządów limfatycznych po jednej stronie przepony (II), ewentualnie z dodatkowym zajęciem jednego narządu pozalimfatycznego po tej samej stronie przepony (IIIE)
III/IIIE	Zajęcie 2 lub więcej grup węzłów chłonnych lub narządów limfatycznych po obu stronach przepony (III), któremu może towarzyszyć zajęcie jednego narządu pozalimfatycznego (IIIE)
IV	Rozsiane zajęcie kilku narządów pozalimfatycznych, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych i narządów limfatycznych

Brak lub obecność objawów ogólnych choroby, tzn. gorączki (>38°C) trwającej bez uchwytnej przyczyny >2 tygodnie i/lub nocnych potów, i/lub chudnięcia (utrata ≥10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.), oznacza się odpowiednio literą A lub B

Tabela 10.
Międzynarodowy wskaźnik (indeks) rokowniczy (IPI) dla NHL (w tym DLBCL)* [3]

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie
IPI ogółem	
Wiek	>60 lat
Stan sprawności wg kryteriów ECOG	≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji Ann Arbor	III lub IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	>1
Aktywność LDH w surowicy	Przekracza normę
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	0 lub 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	4 lub 5
IPI dostosowany do wieku dla chorych ≤60 roku życia	
Stan sprawności wg kryteriów ECOG	≥2

Czynnik	Wartość obciążająca rokowanie	
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji Ann Arbor	III lub IV	
Aktywność LDH w surowicy	Przekracza normę	
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników	
Grupy ryzyka	Małego	0 lub 1
	Dużego	2 lub 3

ECOG – skala stanu ogólnego/skala sprawności wg Eastern Cooperative Study Group; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. Lactate dehydrogenase)

*Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy (IPI) stosowany jest ogółem w przypadku pacjentów z NHL, w tym wśród pacjentów z DLBCL i jego podtypami

Tabela 11.
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [48]

Stopień sprawności	Definicja
0	Prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

Tabela 12.
Badania wykonywane w diagnostyce DLBCL [34]

Grupa badań	Charakterystyka (typ badań, objawy kliniczne choroby)
Badanie podmiotowe	<ul style="list-style-type: none"> wiek, przeszłość chorobowa pacjenta, wcześniejsza ekspozycja na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie, objawy ogólne choroby, w tym gorączka powyżej 38°C trwająca bez uchwytnej przyczyny, dłużej niż 2 tygodnie i/lub nocne poty, i/lub chudnięcie (tj. utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.);
Badanie przedmiotowe	<ul style="list-style-type: none"> ocena stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Eastern Cooperative Study Group (ECOG), węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych;
Badania obrazowe	<ul style="list-style-type: none"> Umożliwiające wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym: tomografia komputerowa (KT) szyi i klatki piersiowej pozwalająca na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych szyi, śródpiersia i zmian w płucach, KT jamy brzusznej i miednicy służąca do oceny narządów mięszzowych oraz węzłów chłonnych wewnątrz- i zewnątrzotrzewnowych, rezonans magnetyczny (MR, ang. <i>magnetic resonance</i>), który jest badaniem z wyboru w różnicowaniu zmian w OUN, pozytonowa tomografia emisyjna (PET, ang. <i>positron emission tomography</i>), która, jeśli ma być wykorzystana do oceny odpowiedzi na leczenie, to powinna być zaplanowana przed leczeniem w celu potwierdzenia awidności i zarejestrowania zmian wyjściowych; jest to również metoda pozwalająca między innymi na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej i metabolicznie nieaktywnych (ogniska włóknienia i bliznowacenia), na przykład powstałych w wyniku leczenia, ale wtedy zwykle wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym lub w biopsji z zastosowaniem cytometrii przepływowej materiału uzyskanego metodą punkcji aspiracyjnej, badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;

Grupa badań	Charakterystyka (typ badań, objawy kliniczne choroby)
Badania bioptyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Dla oceny stopnia zaawansowania choroby: • mielogram i trepanobiopsja szpiku kostnego w każdym przypadku, • biopsja węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą USG, KT lub endoskopii, gdy niemożliwe jest uzyskanie materiału diagnostycznego z obszarów dostępnych w badaniu przedmiotowym, • punkcja lędźwiowo-krzyżowa w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) do badania ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego w uzasadnionych przypadkach klinicznych;
Inne badania	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. <i>lactate dehydrogenase</i>), proteinogram i immunoelektroforeza, wirusologiczna ocena zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV, • USG serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku.

2.5. Przebieg choroby i rokowanie

DLBCL, w tym jego podtypy (TFL, HGBCL, PMBCL) należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych od momentu diagnozy bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy [3].

Rokowanie pacjentów z DLBCL zależne jest od stadium zaawansowania choroby, jak również od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych wg IPI (Rozdz. 2.4, Tabela 10) [3, 30].

DLBCL w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor (Rozdz. 2.4, Tabela 9) rozpoznaje się u następującego odsetka pacjentów:

- 45% w stadium lokalnym (I i II stadium),
- 50% w stadium regionalnym lub odległym (III i IV stadium, Wykres 7) [30].

Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się DLBCL w zaawansowanym stadium (III oraz IV wg Ann Arbor). Odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem w stadium III wynosi 63%, a w stadium IV wynosi 51% (Wykres 8) [30].

Odsetek 5-letnich przeżyć jest znacznie niższy wśród pacjentów z obecnymi co najmniej trzema niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wg IPI (Rozdz. 2.4, Tabela 10) i wynosi wtedy 25% (Wykres 9) [3].

Ogółem odsetek pacjentów z DLBCL uzyskujących całkowitą remisję (CR, ang. complete remission) po zastosowaniu immunochemioterapii/radioterapii przekracza 70%, a całkowite wyleczenia obejmują ponad 50% chorych:

- odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR) jest znacznie niższy wśród pacjentów z obecnymi co najmniej trzema niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wg IPI (Rozdz. 2.4, Tabela 10) i wynosi 45% (Wykres 9) [3],
- uzyskanie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie 1. linii dotyczy około 50–60% pacjentów z DLBCL, u pozostałych 30–40% pacjentów z DLBCL wystąpi nawrót, a u 10% oporność na terapię; w tej grupie pacjentów konieczne jest zastosowanie kolejnej linii terapii w postaci leczenia

ratunkowego oraz autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. autologous stem cell transplantation) [8].

Dla PMBCL nie zidentyfikowano danych ogólnych odnośnie do rokowania i przeżycia. W przypadku opornego i nawrotowego PMBCL wznowę obserwuje się najczęściej w trakcie pierwszych 18 mies. po zakończeniu leczenia 1 linii. Progresja w trakcie leczenia i wczesny nawrót dotyczą około 20% pacjentów z PMBCL, głównie tych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (Rozdz. 2.4, Tabela 10) [3].

Występowanie oporności lub nawrotu choroby po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego dodatkowo znacznie pogarsza rokowanie pacjentów z DLBCL i PMBCL [3, 10, 11]. Odsetki 1-rocznych oraz 2-letnich przeżyć szacowane są na odpowiednio 23% i 16% (Wykres 10) [11]. Podobnie u pacjentów z PMBCL w przypadku pierwotnej oporności na leczenie, odsetek 2-letnich przeżyć po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia systemowego jest bardzo niski i wynosi zaledwie 16% (Wykres 10) [3].

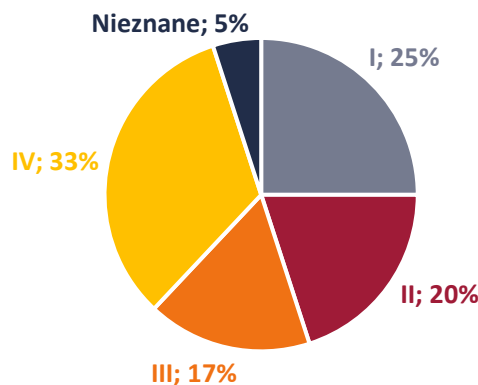
TFL dotyczy 10–70% pacjentów z FL ogółem, a ryzyko wystąpienia TFL wynosi 2–3% rocznie i wiąże się z szybką progresją limfadenopatii, choroby pozawęzłowej (poza szpikiem), występowaniem objawów B, hiperkalcemii i podwyższonego stężenia dehydrogenazy mleczanowej (ang. *Lactate dehydrogenase*). 5-letni wskaźnik transformacji TFL wynosi 11–17%, 10-letni około 30% [31–33].

Rokowanie pacjentów z TFL zależne jest od momentu wystąpienia transformacji:

- wśród pacjentów, u których transformacja do DLBCL wystąpiła co najmniej 18 mies. od diagnozy FL mediana przeżycia całkowitego wynosi 50 mies., a odsetek 5-letnich przeżyć 76%,
- wśród pacjentów z wczesną transformacją do DLBCL – tj. przed 18 mies. od diagnozy FL mediana przeżycia całkowitego wynosi 18 mies., a odsetek 5-letnich przeżyć 22% [31, 47, 49, 50].

Wykres 7.

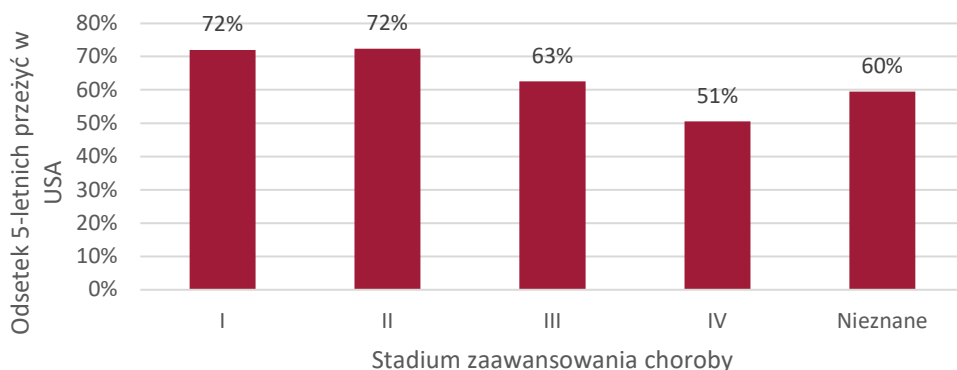
Odsetki pacjentów z rozpoznaniem DLBCL zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [30]



NCI – Narodowy Instytut Onkologii (ang. *National Cancer Institute*); SEER – Program nadzoru, epidemiologii oraz wyników końcowych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*);

Wykres 8.

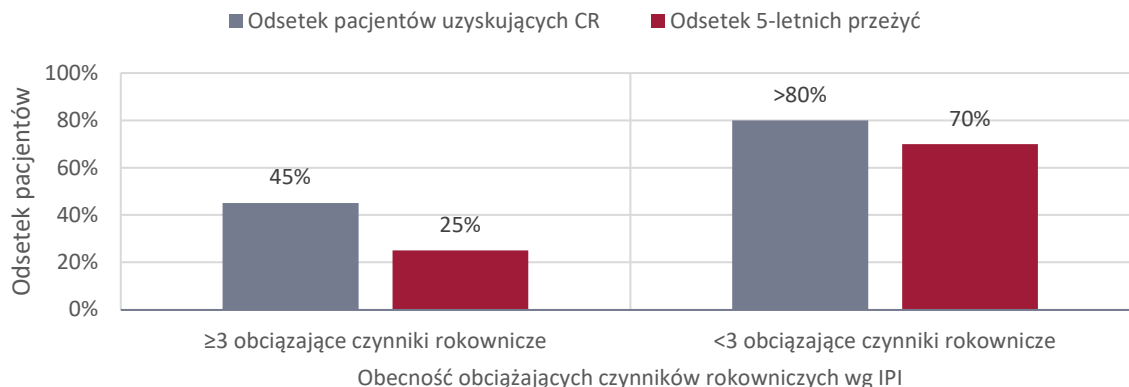
Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [30]



NCI – Narodowy Instytut Onkologii (ang. *National Cancer Institute*); SEER – Program nadzoru, epidemiologii oraz wyników końcowych (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*);

Wykres 9.

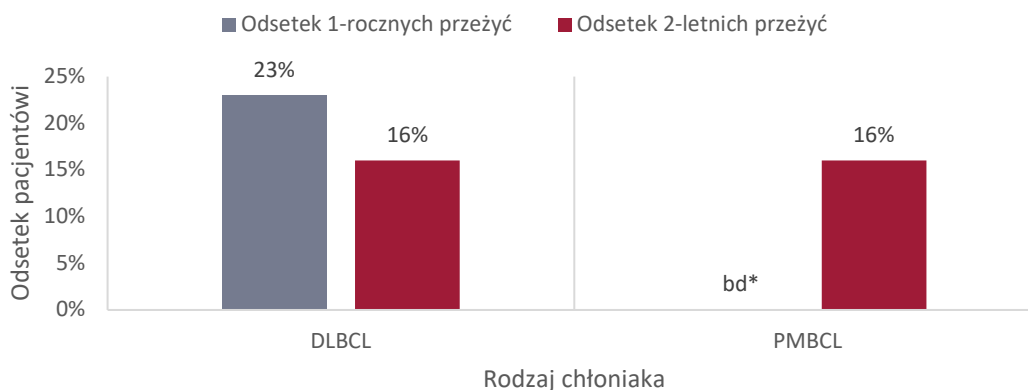
Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od występowania czynników obciążających wg IPI [3]



CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*);

Wykres 10.

Odsetek 1-roczyń i 2-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL, u których występuje oporność lub nawrót choroby po zastosowaniu ≥2 linii leczenia systemowego [3, 11]



*Dla PMBCL brak danych odnośnie do odsetka 1-roczyń przeżyć.

2.6. Metody leczenia

W terapii DLBCL zaleca się jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia z zastosowaniem immunochemioterapii i radioterapii, z uwagi na znaczną wrażliwość DLBCL na te formy terapii. Najczęściej stosowanym w ramach 1. linii leczenia schematem immunochemioterapii jest **R-CHOP** składający się z:

- rytuksymabu – przeciwciała monoklonalnego anty-CD20, stosowanego w terapii DLBCL ze względu na obecność CD20 na limfocytach B (immunoterapia – leczenie ukierunkowane molekularnie),
- chemioterapii skojarzonej z użyciem cytostatyków aktywnych wobec limfocytów (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) [3, 34, 36, 51, 52].

Ponadto uzupełniająco stosuje się radioterapię pól wydzielonych na okolice pierwotnie zajęte (IFRT, ang. *involved field radiation therapy*) [3, 34, 36, 51, 52].

U chorych na DLBCL nie odpowiadających na leczenie i/lub z nawrotem choroby stosuje się natomiast terapie ratunkowe polegające na:

- zastosowaniu alternatywnej do uprzednio zastosowanej chemioterapii/immunochemioterapii (różne schematy chemioterapii, a także piksantron w monoterapii),
- kwalifikacji pacjentów do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) [3, 34, 36, 51, 52].

Opcją leczenia ratunkowego dostępną jedynie dla młodszych pacjentów (<55 roku życia) w kolejnych nawrotach choroby i po uprzednim niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą ASCT jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*) [34].

Nową opcją leczenia chorych jest spersonalizowana immunoterapia. W drugiej połowie 2018 roku na terenie Unii Europejskiej zostały zarejestrowane 2 tego typu terapie – aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA®) oraz tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah®) [15, 53].

Terapia AXI-CEL (aksykabtagen cyloleucel, produkt leczniczy YESCARTA®, lek o statusie sierociego) [14, 54], polegają na zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*), wiążących się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 (tj. skierowane przeciw CD19) i zdrowymi limfocytami B [54, 55].

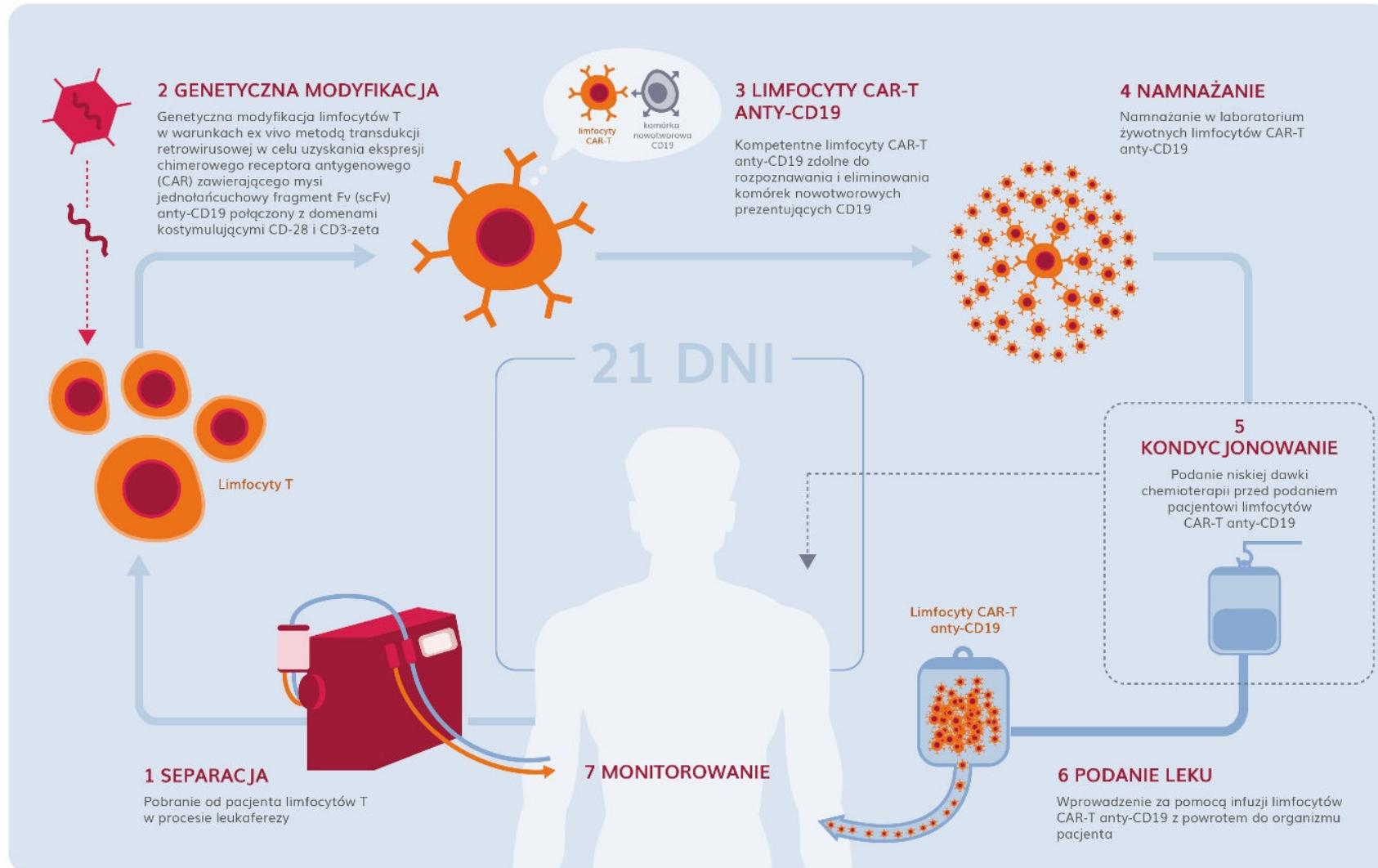
AXI-CEL jest przygotowywany specjalnie dla danego pacjenta z własnych zmodyfikowanych białych krwinek pacjenta i przeznaczony do jednorazowego podania (infuzja dożylna). Aby przygotować swoiste dla danego pacjenta leczenie AXI-CEL (docelową infuzję AXI-CEL) najpierw od pacjenta pobiera się limfocyty T w procesie leukaferazy, która obejmuje pobranie krwi pełnej do separatora oraz oddzielenie limfocytów T (proces trwa 3–6 h i może wymagać powtórzenia). Uzyskane w ten sposób limfocyty są

następnie genetycznie modyfikowane w warunkach *ex vivo* metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (CAR, ang. *chimeric antigen receptor*) zawierającego myszy jednołańcuchowy fragment Fv (scFv, ang. *single chain variable fragment*) anty-CD19 połączony z domenami kostymulującymi CD-28 i CD3-zeta. Żywotne limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i z powrotem wprowadzane za pomocą infuzji do organizmu pacjenta (po około 3–4 tygodniach), gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19:

- po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z docelowymi komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe,
- dochodzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin,
- powyższa sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek nowotworowych prezentujących CD19 (Rysunek 4) [54].

Druga zarejestrowana terapia CAR-T tj. tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah®) ma podobnie jak AXI-CEL charakter autologiczny i jej głównym celem jest związanie receptora CD19. Obie te terapie różni proces wytwarzania chimerowych limfocytów [56]

Rysunek 4.
Immunoterapia AXI-CEL (opracowanie na podstawie [54, 57])



2.7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

W ocenie skuteczności terapii DLBCL stosuje się punkty końcowe związane z czasem informujące o momencie wystąpienia danego zdarzenia:

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [58–60].

W ocenie skuteczności terapii DLBCL stosuje się również punkty związane z odpowiedzią na leczenie:

- ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), obejmująca CR i PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [58–60].

W ocenie skuteczności leczenia DLBCL stosuje się zaktualizowane kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej (*International Working Group (IWG) Response Criteria for Malignant Lymphoma*) stworzone w ramach *International Harmonization Project in Lymphoma 2007* (Tabela 13) [60].

Najnowszymi dostępnymi kryteriami oceny skuteczności leczenia DLBCL są kryteria IWG z 2014 roku z Lugano [1]. Jednakże z uwagi na fakt, że w badaniach klinicznych nad DLBCL najczęściej stosowanymi kryteriami IWG są te z 2007 rok w niniejszej analizie skupiono się na ich prezentacji (Tabela 13) [60].

Ocena bezpieczeństwa terapii DLBCL najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [61, 62],
- zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*), który definiuje się jako potencjalnie zagrażająca życiu toksyczność występująca po podaniu naturalnych przeciwciał, przeciwciał o podwójnej swoistości (ang. *bispecific antibody*) oraz po podaniu immunoterapii adoptywnej limfocytami CAR-T [58, 59, 63].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Aktualnie najnowsza opublikowana wersja kryteriów to kryteria NCI CTCAE v4.3 [61].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [64].

Choroba nowotworowa wpływa na jakość życia pacjentów stąd w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze umożliwiające jej ocenę. Często stosowanym kwestionariuszem w ocenie jakości życia osób z nowotworem jest europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisywany jest stan zdrowia w oparciu o 5 kategorii tj:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból/dyskomfort
- niepokój/przygnębienie [65].

Druga część kwestionariusza to skala wartościowania (EQ-5D VAS), na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*). Szczegóły kwestionariusza EQ-5D oraz EQ-5D-VAS przedstawia Tabela 14.

Tabela 13.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z 2007 roku [60]

Punkt końcowy	Określenie	Zmiany węzłowe	Śledziona, wątroba	Szpik
Całkowita odpowiedź (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian chorobowych	a) chłoniaki awidne, lub dodatkowo badanie wyjściowe PET – badanie PET ujemne niezależnie od wielkości zmian przetrwałych. b) chłoniaki o zmiennej awidności lub ujemne badanie wyjściowe PET – wie kość węzłów w CT musi wrócić do normy ($\leq 1,5$ cm lub $\leq 1,0$ cm zależnie od wielkości wyjściowej)	niewiększone, ustąpienie zmian ogniskowych	ustąpienie nacieków w powtórnej biopsji, immunohistochemia negatywna jeżeli morfologia niejednoznaczna
Częściowa odpowiedź (PR)	Regresja zmian mierzalnych i brak nowych	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów SPD do 6 największych zmian, brak wzrostu innych zmian a) chłoniaki awidne lub dodatkowo badanie wyjściowe PET – PET dodatni w 1 lub więcej miejscach poprzednio zajętych, b) chłoniaki o zmiennej awidności lub ujemne badanie wyjściowe PET – regresja zmian w CT	$\geq 50\%$ zmniejszenie wymiarów SPD zmian ogniskowych lub największego wymiaru zmiany pojedynczej, bez wzrostu wielkości	Zajęty przy spełnionych innych kryteriach CR. Nie ocenia się stopnia regresji zmian w szpiku, jeżeli przetrwały po leczeniu. Rodzaj komórek powinien być sprecyzowany
Nawrót lub progresja choroby (PD)	Nowa zmiana lub wzrost poprzednio obecnej o $>50\%$ w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie nowej zmiany lub zmian $>1,5$ cm w dowolnej osi, wzrost SPD o $\geq 50\%$ więcej niż jednego węzła lub $\geq 50\%$ wzrostu najdłuższego wymiaru węzła o poprzednim wymiarze >1 cm w osi krótkiej. PET dodatni w przypadku chłoniaków awidnych lub dodatniego badania wyjściowego PET	Wzrost o $>50\%$ SPD poprzednio obecnych zmian w stosunku do najmniejszej wielkości	Wystąpienie lub nawrót zajęcia
Stabilna choroba (SD)	Bez regresji, bez progresji	a) chłoniaki awidne lub dodatkowo badanie wyjściowe PET – PET dodatni w miejscach poprzednio zajętych, bez nowych zmian w PET i CT, b) chłoniaki o zmiennej awidności lub ujemne badanie wyjściowe PET – wielkość zmian w CT bez zmian	x	x

Awidność – siła wiązania antygeny z przeciwciałem (inne określenie to zachłanność)

Tabela 14.
Opis i interpretacja kwestionariuszy EQ-5D-5L, EQ-5D VAS [65]

Kwestionariusz	EQ-5D-5L / EQ-5D VAS
Typ skali	Dwie części: 1. Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (5 kategorii). 2. Pomiar ogólnej jakości życia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS)
Domeny/kategorie	5 kategorii: <ul style="list-style-type: none"> • poruszanie się, • samoobsługa, • zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), • ból / dyskomfort • niepokój / przygnębienie.
Punktacja i interpretacja	EQ-5D-5L: zastosowano 5-stopniową skalę (punkty od 1 do 5). Niższy wynik w kategorii oznacza lepszą jakość życia. W przypadku średniej oceny jakości życia w EQ-5D-5L wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. EQ-5D-VAS: Skala VAS, wyn k w zakresie 0–100 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Opracowane na podstawie Leppert 2014 i poradnika kwestionariusza EQ-5D

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązującego postępowania terapeutycznego w leczeniu nawrotowego lub opornego DLBCL przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz organizacji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 12 dokumentów opublikowanych w latach 2013–2020 (Tabela 15).

Tabela 15.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla DLBCL

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
PTHiT (Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL w IHiT	2013	[26]
PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2013 (aktualizacja w 2020 roku)	[6]
Wytyczne zagraniczne			
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w NHL, w tym w DLBCL	2016	[66]
	Ocena skuteczności stosowania PIX w monoterapii w \geq III linii leczenia systemowego wielokrotnie nawracającego lub opornego agresywnego NHL, w tym DLBCL	2014	[67]
NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	Ocena skuteczności stosowania polatuzumabu vedotin w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT	2020	[68]
	Ocena skuteczności stosowania AXI-CEL w \geq III linii leczenia systemowego DLBCL	2019	[69]
	Ocena skuteczności stosowania TIS w \geq III linii leczenia systemowego DLBCL	2019	[70, 71]
BCSH (British Committee for Standards in Hematology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2016	[72]
ESMO (European Society for Medical Oncology)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2015–2017	[36, 51, 73]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w PMBCL	2016	[51]
AHS (Alberta Health Services)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2018	[40]
NCCN (National Comprehensive Cancer Network)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2020	[52]

IHiT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii; NHL – chłoniak nie-Hodgkina (ang. *non-Hodgkin's lymphoma*);

Sposób postępowania dla \geq III linii leczenia DLBCL uzależniony jest m.in. od wieku pacjenta, występowania chorób współtowarzyszących, zaawansowania klinicznego choroby oraz kwalifikacji do przeprowadzenia przeszczepu [6, 26, 40, 52, 66, 72, 73]. Ponadto zaleca się jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia, którego głównym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie kompletnej remisji

i wyleczenia. Autorzy polskich wytycznych zalecają w ramach \geq III linii leczenia DLBCL kwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych z zastosowaniem nowych cząsteczek [6].

Zastosowanie **AXI-CEL** w DLBCL w terapii \geq III linii jest rekomendowane przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez NICE w 2019 roku. Z kolei wytyczne NCCN z 2020 roku rekomendują zastosowanie terapii **AXI-CEL lub TIS** u pacjentów z DLBCL po co najmniej 2 terapiach leczenia systemowego. Zalecenie to dotyczy także pacjentów z TFL i HGBCL [52, 69].

W populacji pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL większość wytycznych dokonuje podziału metod **leczenia ratunkowego** obejmującego wiele różnych schematów immuno/chemioterapii alternatywnej do uprzednio zastosowanej, w tym większość wytycznych zaleca immunochemioterapię tj. rytuksymab w połączeniu z jednym ze schematów chemioterapii. Najczęściej wytyczne wymieniają chemioterapię wg protokołu DHAP, ESHAP, ICE, GDP [52, 73], z kolei według wytycznych polskich i amerykańskich dopuszczane jest również zastosowanie samej chemioterapii. Ponadto ESMO rekomenduje zastosowanie immunochemioterapii, ale w zmniejszonych dawkach oraz wskazuje na możliwość zastosowania monoterapii bendamustyną lub piksantronem (PIX) [73]. Nową opcją leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do ASCT wskazywaną przez NICE, NCCN oraz eksperów z PTOK jest polatuzumab vedotin (przeciwciało anty-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem [6, 68]. Dodatkowo NCCN za odpowiednią opcję do zastosowania wśród pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu dopuszcza stosowanie złożonej chemioterapii m.in. schematów GDP, CEPP, CEOP z/bez rytuksymabu [52]. PIX w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL jest zalecany jedynie przez wytyczne NICE 2014 i ESMO 2018 dla wybranych grup pacjentów:

- dla pacjentów w wieku <65–70 lat nie kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ESMO) [73],
- w \geq III linii leczenia DLBCL, tj. dla wielokrotnie nawracającego lub opornego, uprzednio leczonego z wykorzystaniem rytuksymabu DLBCL (NICE) [67].

Istotną informacją jest fakt, że ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat, co zwykle stanowi przeciwwskazanie do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [34]. Dlatego wyłącznie u młodszych pacjentów (<55 lat) wytyczne uwzględniają możliwość przeprowadzenia allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (**allo-SCT**, ang. *allogenic stem cell transplantation*), jednak z zaznaczeniem, że opcja ta jest do rozważenia w przypadku kolejnego nawrotu choroby oraz po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia ratunkowego z wykorzystaniem ASCT [26, 34] Europejskie wytyczne NICE oraz BCSH wskazują również, że allo-SCT może być wykonane wśród pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub w przypadku obecności przeciwwskazań do ASCT [66, 72].

Według wytycznych ESMO u pacjentów z nawrotowym lub opornym PMBCL **leczenie ratunkowe** obejmuje reindukcję remisji przy użyciu terapii nie wykazujących oporności krzyżowej względem leków zastosowanych w ramach wcześniejszego leczenia (ang. *non-cross-resistant agents*) tj. schematy R-CHOP, R-VACOP-B, R-MACOP-B, R-CHOP14, DA-EPOCH-R, a następnie zaleca się wdrożenie

leczenia konsolidacyjnego tj. podanie wysokich dawek chemioterapii i kolejno ASCT w przypadku wystąpienia wrażliwość na chemioterapię [51]. Z kolei NCCN zaleca taki sam schemat postępowania jak w przypadku pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL [52].

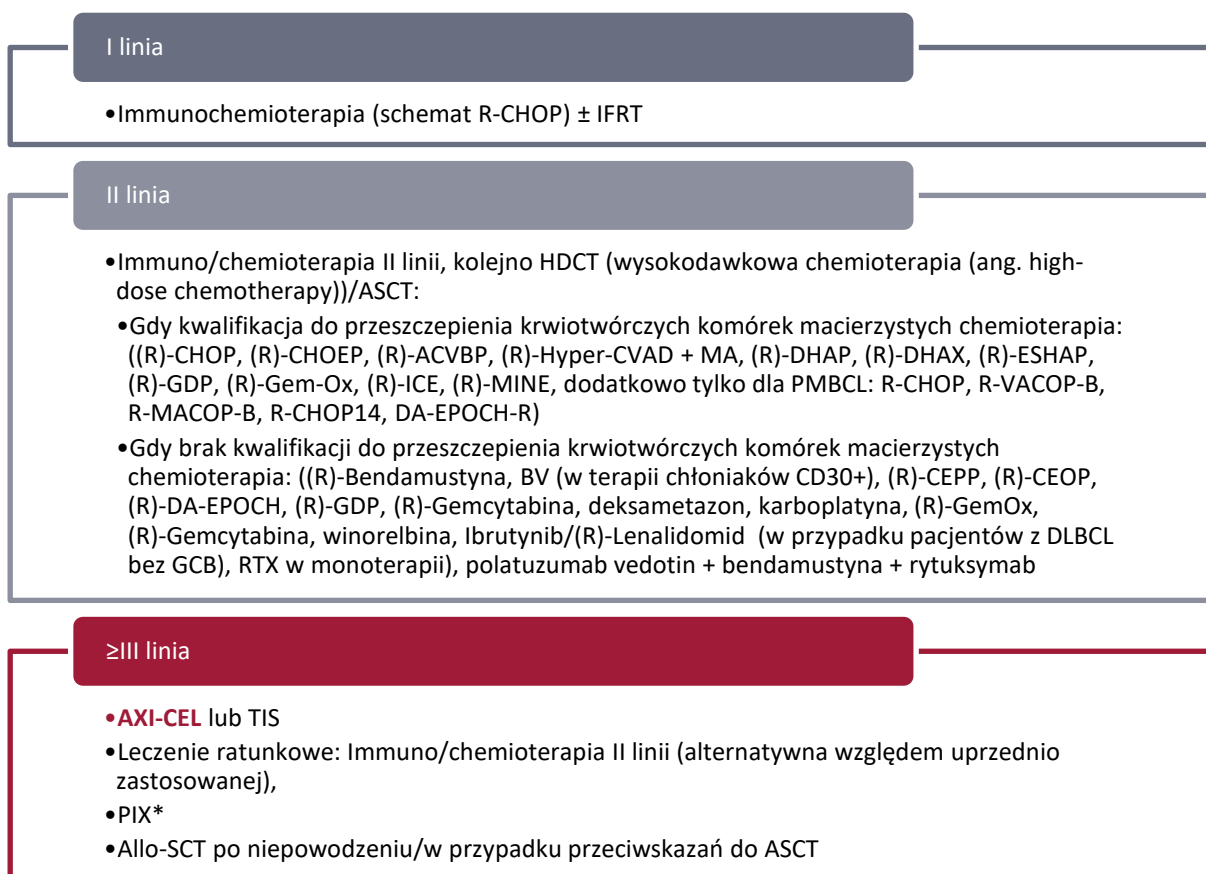
Zastosowanie **AXI-CEL** w PMBCL, podobnie jak w DLBCL, jest zalecane przez najnowsze wytyczne tj. NICE 2019 oraz NCCN 2020 w terapii \geq III linii. Natomiast terapia TIS nie jest wymieniana przez wytyczne NCCN 2020 jako zalecana w leczeniu PMBCL [52, 69].

Podsumowując, dla pacjentów w populacji docelowej analiz, tj. z DLBCL od III linii leczenia opcje leczenia stanowią: AXI-CEL, TIS, leczenie ratunkowe w postaci (immuno)-chemioterapii oraz dla nielicznych – allo-SCT (Rysunek 5, Tabela 16).

Analizując zalecenia wytycznych dotyczące leczenia DLBCL należy zwrócić też uwagę, że nie wszystkie dokumenty uwzględniają AXI-CEL, co najprawdopodobniej związane jest z faktem że zostały one opublikowane przed rejestracją AXI-CEL (data rejestracji w UE to sierpień 2018 roku, data rejestracji przez FDA to październik 2017 roku) [14, 54, 74, 75].

Rysunek 5.

Scieżka leczenia pacjentów z DLBCL zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej



DLBCL bez GCB – DLBCL bez komórek B z ośrodków rozmnażania (ang. *germinal center B cell like*); IFRT – radioterapia pól wydzielonych na okolice pierwotnie zajęte (ang. *involved field radiation therapy*); (R)- schemat z lub bez rytuksymabu; R – schemat z rytuksymabem; RTX – rytuksymab;

*Wytyczne zalecają PIX jedynie dla wybranych grup pacjentów: a) dla pacjentów w wieku <65–70 lat nie kwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ESMO) [70], b) w \geq III linii leczenia DLBCL, tj. dla wielokrotnie nawracającego lub opornego, uprzednio leczonego z wykorzystaniem rytuksymabu DLBCL (NICE) [65].

Tabela 16.
Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu ≥III linia DLBCL*

Towarzystwo/ organizacja	Terapie zalecane we wskazaniu ≥III linia DLBCL*	
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013/2020) Polskie Towarzystwo Hematologów i Transplantologów 2013 (PTHiT)</p>	<p>Pacjenci w wieku <65 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2–4 cykle chemioterapii <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX + chemioterapia <ul style="list-style-type: none"> ▪ CHOP ▪ CHOEP ▪ ACVBP ▪ Hyper-CVAD + MA ▪ ICE ▪ DHAP ▪ ESHAP ▪ Dexa-BEAM • Terapia ratunkowa: ASCT • Allo-SCT należy rozważyć u młodszych pacjentów <55 r.ż. po niepowodzeniu leczenia ASCT 	<p>Pacjenci w wieku ≥65 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikujący się do leczenia prowadzonego z intencją wyleczenia (sposób postępowania jak w przypadku pacjentów <65 lat) • kwalifikujący się jedynie do leczenia paliatywnego: <ul style="list-style-type: none"> ○ mini-R-CHOP (mniejsze dawki CHOP, standardowa dawka RTX) ○ R-COP, R-CEOP (w przypadku przeciwwskazań do antracyklin) ○ R-CHP (w przypadku polineuropatii) ○ R-CHO (w przypadku cukrzycy)
<p>National Institute for Health and Care Excellence 2014–2020 (NICE)*</p>	<p>Pacjenci niekwalifikujących się do ASCT: polatuzumab vedotin + bendamustyna + rytuksymab</p> <ul style="list-style-type: none"> • AXI-CEL • TIS • PIX • Potencjalni kandydaci do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych: <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GDP, następnie HDCT (wysokodawkowa chemioterapia (ang. <i>high-dose chemotherapy</i>)/ASCT ○ Allo-SCT po niepowodzeniu/przeciwwskazaniach do ASCT • Pacjenci niekwalifikujących się do ASCT <ul style="list-style-type: none"> ○ polatuzumab vedotin + bendamustyna + rytuksymab 	
<p>British Committee for Standards in Hematology 2016 (BCSH)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalni kandydaci do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych: <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX + chemioterapia ratunkowa, następnie ○ HDCT (wysokodawkowa chemioterapia (ang. <i>high-dose chemotherapy</i>)/ASCT ○ Allo-SCT po niepowodzeniu leczenia ASCT 	
<p>European Society for Medical Oncology 2015–2017 (ESMO)</p>	<p>Pacjenci w wieku <65–70 lat kwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-DHAP • R-ESHAP • R-GDP • R-ICE • HDCT (wysokodawkowa chemioterapia (ang. <i>high-dose chemotherapy</i>)/ASCT • udział w badaniach klinicznych 	<p>Pacjenci w wieku <65–70 lat nie kwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-DHAP • R-ESHAP • R-ICE • R-Gem-Ox • bendamustyna • PIX • udział w badaniach klinicznych • leczenie paliatywne
<p>Alberta Health Services 2018 (AHS)</p>	<p>Dodatkowo dla PMBCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP, R-VACOP-B, R-MACOP-B, R-CHOP14, DA-EPOCH-R • HDCT (wysokodawkowa chemioterapia (ang. <i>high-dose chemotherapy</i>)/ASCT 	
<p>Alberta Health Services 2018 (AHS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potencjalni kandydaci do przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> ○ RTX + chemioterapia ratunkowa • Kandydaci nie kwalifikujący się do przeszczepu: <ul style="list-style-type: none"> ○ GDP (preferowana opcja) ○ DHAP, ○ ICE ○ CEPP ○ MEP <p>Leczenie paliatywne (radioterapia)</p>	

Towarzystwo/
organizacja

Terapie zalecane we wskazaniu ≥III linia DLBCL*

National
Comprehensive Cancer
Network 2020 (NCCN)*

- AXI-CEL lub TIS (w tym także HGBCL)
- udział w badaniu klinicznym
- alternatywna terapia jak w II linii:
 - kandydaci kwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych::
 - (R)-DHAP
 - (R)-DHAX
 - (R)-ESHAP
 - (R)-GDP
 - (R)-Gem-Ox
 - (R)-ICE
 - (R)-MINE
 - kandydaci nie kwalifikujący się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:
 - (R)-Bendamustyna
 - BV (w terapii chłoniaków CD30+)
 - (R)-CEPP
 - (R)-CEOP
 - (R)-DA-EPOCH
 - (R)-GDP
 - (R)-Gemcytabina, deksametazon, karboplatyna
 - (R)-GemOx
 - (R)-Gemcytabina, winorelbina
 - Ibrutin b (w przypadku pacjentów z DLBCL bez GCB (DLBCL bez komórek B z ośrodków rozmnażania, ang. *germinal center B-cell like*))
 - (R)-Lenalidomid (w przypadku pacjentów z DLBCL bez GCB (DLBCL bez komórek B z ośrodków rozmnażania, ang. *germinal center B-cell like*))
 - RTX w monoterapii
 - Polatuzumab vedotin + bendamustyna + rytuksymab (pacjentów niekwalifikujących się do ASCT)
- Leczenie paliatywne (radioterapia)

* Dla PMBCL wytyczne NCCN 2020 oraz NICE 2019 dla AXI-CEL i TIS są takie same jak dla DLBCL. W pozostałych odnalezionych dokumentach z wytycznymi nie podano konkretnych informacji dla PMBCL, jednakże mając na względzie fakt, że PMBCL stanowi podtyp DLBCL, przyjęto że są one takie same jak dla DLBCL.

ACVBP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon; BEAM – karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan; CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; BV – brentuksymab vedotin; GEOP – cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon; CEPP – cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna; CHOEP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; DA-EPOCH – dostosowana dawka (DA, ang. *dose-adjusted*) etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny; DEXA-BEAM – deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; DHAX – deksametazon, cytarabina, oksaliplata; ESHAP – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna; GDP – cisplatyna, gemcytabina, deksametazon ± rytuksymab; Gem-Ox – gemcytabina, oksaliplata; Hyper-CVAD + MA – Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) + MA (cykl 2. i 4.: metotreksat, cytarabina); ICE – etopozyd, karboplatyna, ifosfamid; MEP – mitomycyna C, etopozyd, cisplatyna; MINE – mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd; R-CHO – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna; R-CHP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon; R-COP – rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon; (R)- schemat z lub bez rytuksymabu; R – schemat z rytuksymabem; RTX – rytuksymab;

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status refundacyjny w Polsce

Leki stosowane w terapii nawrotowego lub opornego DLBCL są finansowane w Polsce ze środków publicznych w ramach:

- programu lekowego B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”
- programu lekowego B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”
- katalogu chemioterapii (Tabela 17, Tabela 18),
- katalogu otwartego (załącznik A, Tabela 19) [76].

Program lekowy B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)”

Do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci dorośli z chłoniakami złośliwymi tj. z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem złośliwym typu grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania lub potwierdzonym histologicznie chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym z dużych komórek B, z udokumentowaną obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka. W ramach programu B.12 pacjenci z chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym z dużych komórek B otrzymują leczenie schematem R-CHOP co 21 dni (maksymalnie 8 cykli leczenia) [76].

Program lekowy B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)”

W ramach programu B.93 leczeni są pacjenci z potwierdzonym histologicznie agresywnym chłoniakiem nie-Hodgkina z limfocytów B ze stanem sprawności 0–2 wg WHO, u których występuje udokumentowane niepowodzenie II lub III linii chemioterapii (leczenie w programie odbywa się w ramach III lub IV linii leczenia). Ponadto kryterium włączenia do programu jest wystąpienie trwałej odpowiedzi (całkowita lub częściowa odpowiedź trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony oraz brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do programu B.93 otrzymują piksantron w monoterapii (maksymalnie 6 cykli leczenia) [76].

Leki aktualnie refundowane w Polsce we wskazaniu chłoniak nie-Hodgkina rozlany (ICD-10 C83.3) oraz we wskazaniu inne i nieokreślone postacie chłoniaków nie-Hodgkina (ICD-10 C85), w tym inne określone postacie chłoniaka niezziarniczego (ICD-10 C85.7) w ramach katalogu chemioterapii

Wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu chłoniak niezziarniczny rozlany B (ICD-10: C83.3), obejmujący także DBLCL, TFL, HGBCL, PMBCL, przedstawiono poniżej (Tabela 17) [71]. Dodatkowo przedstawiono także refundację dla kodu ICD-10 C85 „Inne i nieokreślone

postacie chłoniaków nieziarniczych”, w tym dla kodu ICD-10 C85.7 „Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego”, w ramach którego prawdopodobnie mogą być finansowane są terapie dla DLBCL, PMBCL, HGBCL i TFL (Tabela 18). Istotny z punktu widzenia wytycznych praktyki klinicznej rytuksymab refundowany jest w ramach kodu ICD-10 C85, w tym w ramach kodu ICD-10: C85.7 (Tabela 18).

Tabela 17.

Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C83.3 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkomórkowy, (rozlany) [76, 77]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Chlorambucyl	Leukeran	B	Rp
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan, Cytosar	B	Lz
Dakarbazyna	Detimedac	B	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Doksorubicyna Liposomalna	Myocet	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Fludarabina	Fludara Oral	B	Rp
Gemcytabina ^a	Gemcitabinum Accord, Gemsol	B	Lz
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	B	Rp
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B.	Rp
Kladrybina	Biodribin	B	Lz
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	B	Rp
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Methotrexat-Ebewe (tabletki)	B	Rp
	Methotrexat Accord (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Rpz
Mitoksantron	Mitoxantron Accord, Mitoxantron-Ebewe	B	Rpz
Pegaspargasum	Oncaspar	B	Rpz.
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp
Tioguanina	Lanvis	B	Rp

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Tiotepa	bd ^b	bd ^b	Rpz.
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp

B – bezpłatne dla pacjenta; Lz – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) U pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

b) Substancja ujęta w katalogu C wskazana dla ICD-10: C83 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkomórkowy, (rozlany). W wykazie brak wymienionego preparatu zawierającego substancję czynną tiotepa. W Polsce dopuszczony do obrotu jest preparat Tepadina dostępny w Rpz.

Tabela 18.

Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych, w tym dla ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [76, 77]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Refundacja w ramach kodu ICD-10: C85, w tym C85.7			
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Chlorambucyl	Leukeran	B	Rp
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan, Cytosar	B	Lz
Dakarbazyne	Detimedac	B	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Doksorubicyna Liposomalna	Myocet	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Fludarabina	Fludara Oral	B	Rp
Gemcytabina^a	Gemcitabinum Accord, Gemsol	B	Lz
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	B	Rp
Idarubicyna	Zavedos	B	Lz
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B.	Rp
Kladrybina	Biodribin	B	Lz
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	B	Rp
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Methotrexat-Ebewe (tabletki)	B	Rp
	Methotrexat Accord (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Rpz
Mitoksantron	Mitoxantron Accord, Mitoxantron-Ebewe	B	Rpz
Pegaspargasum	Oncaspar	B	Rpz.
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Rytuksymab	MabThera, Blitzima, Riximyo	B	Rpz
Tioguanina	Lanvis	B	Rp
Tiotepa	bd ^b	bd ^b	Rpz.
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp
Refundacja wyłącznie w ramach kodu ICD-10: C85.7			
Bendamustyna ^c	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva	B	Rp
Bortezomib ^d	Bortezomib Zentiva	B	Rpz

B – bezpłatne dla pacjenta; LZ – stosowanie wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

a) U pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

b) Substancja ujęta w katalogu C wskazana dla ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaków niezziarnicznych, w tym dla ICD-10: C85.7. W wykazie brak wymienionego preparatu zawierającego substancję czynną tiotepa. W Polsce dopuszczony do obrotu jest preparat Tepadina dostępny w Rpz.

c) W przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nie-Hodgkina i wystąpienia: a) oporności na rytuksymab lub b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii; albo w przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia: a) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub b) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

d) W leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Tabela 19.

Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) wskazane dla ICD 10: C83.3 chłoniaki nie Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) i ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postaci chłoniaków niezziarnicznych, w tym dla ICD-10: C85.7 Inne określone postaci chłoniaka nie-Hodgkina [76, 77]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Wysokość dopłaty pacjenta	Kat. dost.
Deksametazon*	Demezón, Dexamethasone Krka, Dexamethasone KRKA, Pabi-dexamethasone	ryczałt	4,07–56,89 zł	Rp
Metyloprednizolon**	Medrol, Metypred, Depo-MedrolSolu-Medrol	ryczałt	4,38–36,71 zł	Rp
Prednizon**	Encorton,	ryczałt	0–11,7 zł	Rp.
Prednizolon**	Encortolon**	ryczałt	7,25 zł	Rp

*Wskazanie obejmujące leczenie nowotworów złośliwych

**Wskazanie obejmujące leczenie białaczek i chłoniaków

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania AXI-CEL i TIS w leczeniu nawrotowego lub opornego DLBCL. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz zagranicą, tj: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS), Niemczech (IQWiG) i w Kanadzie (CADTH).

Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL)

Agencje NICE, SMC oraz HAS wydały pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania AXI-CEL w terapii pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL oraz PMBCL, u których zastosowano co najmniej dwie linie leczenia systemowego [69, 78, 79]. Pozytywnie do terapii AXI-CEL we wskazaniu DLBCL oraz PMBCL odniosła się również niemiecka agencja IQWiG wskazując na dodatkową korzyść

uzyskaną w wyniku zastosowania tej terapii u pacjentów po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego [80, 81].

Agencja CADTH jest w trakcie przeprowadzania oceny terapii z zastosowaniem AXI-CEL. Agencja CADTH rozważa zasadność finansowania AXI-CEL w terapii nawrotowego lub opornego DLBCL (proces oceny w toku) [82].

Agencje AOTMiT oraz PBAC nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania AXI-CEL we wskazaniu DLBCL.

Tisagenlecleucel (TIS)

Agencje HAS [83] oraz CADTH [84] wydały pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania TIS w terapii pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL. Rekomendacja agencji HAS dotyczy pacjentów z DLBCL, u których zastosowano co najmniej dwie linie leczenia systemowego [83].

Kwestia finansowania TIS w terapii nawrotowego lub opornego DLBCL została pozytywnie oceniona przez agencję NICE w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL po co najmniej dwóch liniach leczenia systemowego (rekomendacja jest uwarunkowana przestrzeganiem umowy MAA (ang. *managed access agreement*) [70, 71]. Agencja SMC również pozytywnie odniosła się do finansowania TIS w terapii nawrotowego lub opornego DLBCL, u pacjentów u których zastosowano co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Swoją decyzję SMC uwarunkowała ciągłym dostępem TIS w ramach programu dostępu leków dla pacjenta [85]. Na dodatkową korzyść ze stosowania TIS w terapii nawrotowego lub opornego DLBCL po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego wskazała także niemiecka IQWiG [86].

Agencje AOTMiT oraz PBAC nie wydały rekomendacji odnośnie do finansowania TIS we wskazaniu DLBCL. W przypadku polskiej agencji proces oceny jest w toku [87] (Tabela 20).

Tabela 20.
Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych w ramach leczenia nawrotowego lub opornego DLBCL

Lek	AOTMiT	NICE	SMC	HAS	IQWiG	CADTH	PBAC
Aksykabtagen cyloleucel	BR	PR [69]	PR [79]	PR [78]	PR [80, 81]	W toku [82]	BR
Tisagenlecleucel	W toku [87]	PR [70]	PR [85]	PR [83]	PR [86]	PR [84]	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja

5. Aktualna praktyka kliniczna

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych przedstawiających aktualną praktykę leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL w Polsce.

Programy lekowe w Polsce

Aktualnie dla pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL po niepowodzeniu II lub III linii leczenia dostępny jest program lekowy B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)” (program obowiązuje od września 2017 roku) [76]. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych PIX w ramach tego programu zawarte w sprawozdaniu z działalności NFZ wskazują, że w 2019 roku PIX otrzymało 68 pacjentów (Tabela 21) [76]. Pamiętać należy, że program lekowy dopuszcza stosowanie PIX wyłącznie w 3. lub 4. linii leczenia i zawiera wymóg, by u pacjenta potwierdzono brak przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Dla pacjentów z DLBCL z udokumentowaną obecnością antygenu CD20 na powierzchni komórek chłoniaka dostępny jest program lekowy B.12 „Leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10 C82, C83)” (program obowiązuje od lipca 2016 roku), w ramach którego pacjenci otrzymują RTX skojarzony z chemioterapią (schemat R-CHOP² podawany co 21 dni, maksymalnie przez 8 cykli leczenia). Liczbę pacjentów leczonych RTX w ramach tego programu uwzględnia sprawozdanie z działalności NFZ za rok 2017, 2018 oraz 2019 rok. W 2019 roku RTX w podaniu pozajelitowym otrzymało 1259 pacjentów, a w podaniu podskórnym 1511 pacjentów (Tabela 21) [88]. Trzeba jednak zaznaczyć, że w ocenianym wskazaniu DLBCL/PMBCL/HGBCL/TFL schemat R-CHOP stanowi standardowe postępowanie w 1. linii leczenia, a nie w kolejnych liniach terapii, które są przedmiotem niniejszej analizy.

Tabela 21.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych [88–90]

Program lekowy	Lek	Populacja (kod ICD-10)	Liczba leczonych w 2017 roku	Liczba leczonych w 2018	Liczba leczonych w 2019
B.12	Rytuksymab (podanie pozajelitowe, <i>i.v.</i>)	C82, C83	2170	1476	1259
	Rytuksymab (podanie podskórne, <i>s.c.</i>)		bd	1497	1511
B.93	Piksantron	C83, C85	Brak danych*	44	68

*PL B.93 obowiązuje od września 2017 roku

Kod C83 obejmuje podkod C83.3, w ramach którego wchodzi DLBCL, TFL, HGBCL, PMBCL

² Schemat R-CHOP stanowi standardowe postępowanie I linii w DLBCL.

Przeszczerpienie krwiotwórczych komórek macierzystych

U pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL po niepowodzeniu I lub II linii leczenia możliwą opcją terapii jest zastosowanie ASCT, a wśród pacjentów z nieskutecznością/przeciwwskazaniami do ASCT możliwe jest wykonanie allo-SCT. Liczba pacjentów z NHL (brak danych dla podtypów NHL tj. DLBCL), u których w 2019 roku wykonano ASCT w Polsce, zgodnie z danymi udostępnionymi przez Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne do Spraw Transplantacji „POLTRANSPLANT” wynosiła 305, natomiast liczba osób u których wykonano allo-SCT wynosiła 37 (Tabela 22) [91–95].

Tabela 22.
Liczba pacjentów z rozpoznaniem NHL, u których wykonano ASCT/allo-SCT w Polsce w latach 2015–2018 (POLTRANSPLANT) [91–94]

Okres czasu (rok)	Liczba pacjentów, u których wykonano ASCT		Liczba pacjentów, u których wykonano allo-SCT		
	Ogółem	Od dawcy rodzinnego	Od dawcy niespokrewnionego	Od dawcy haploidentycznego	
2015	258	7	16	bd	
2016	254	9	20	1	
2017	312	16	29	8	
2018	261	13	20	5	
2019	305	5	23	9	

Opinie ekspertów

Zidentyfikowano także Analizę Weryfikacją do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pixuvri (piksantron) opublikowaną w 2016 roku przez AOTMiT [96]. Zawarto w niej dwie opinie eksperckie, w których określono aktualną praktykę kliniczną leczenia nawrotowych/opornych na leczenie chłoniaków złośliwych, w tym DLBCL:

- Ekspert 1.:
 - „nie ma określonego standardu postępowania, próbuje się stosować protokoły oparte na gemcytabinie i bendamustynie³”,
- Ekspert 2.:
 - „leczenie oparte jest o leczenie systemowe – chemioterapię, w tym monoterapię: etopozyd, gemcytabina, mitoksantron, liposomalna doksorubicyna i inne”;
 - „w wielolekowej chemioterapii najczęściej stosowane są antracykliny (doksocyklina, idarubicyna), sterydy (dexamethazon i inne), cytarabina, bendamustyna, winorelbina, cisplatyna, karboplatyna, ifosfamid, cyklofosfamid i inne (np. schematy CHOP, ICE, GBV, DHAP, EPOCH, IVAC).
 - „Celem poprawy skuteczności wprowadzono do leczenia immunoterapię – rytuksymab. Obecnie wprowadzany do leczenia jest brentuximab (Adcetris) lub schemat ACVBP

³ Należy jednak podkreślić fakt, że aktualnie bendamustyna nie jest refundowana we wskazaniu ICD-10 83.3

(doksorubicyna, cyklofosfamid, windezylna, bleomycyna, prednizon) lub DaEPOCH lub protokół leczenia GMALL.”

- „Często stosowane jest leczenie uzupełniające napromienianiem lub wysokodawkowana chemioterapia połączona z przeszczepem autologicznym czy allogenicznym u pacjentów wysokiego ryzyka, opornych i nawrotowych.”

6. Wybór komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [97] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a **komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna**, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL, którzy przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny oraz wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto HSCT), w warunkach polskich powyższe kryteria spełnia leczenie o charakterze ratunkowym obejmujące **terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*)** (Tabela 23). Leczenie tego rodzaju trudno uznawać za opcję terapeutyczną, ponieważ ma ona często charakter paliatywny i nie stanowi opcji stwarzającej szansy na wyleczenie.

W warunkach polskich takie leczenie ratunkowe obejmuje chemioterapię. Wśród schematów chemioterapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej w terapii DLBCL, w Polsce refundowane są następujące schematy:

- (R)-CHOP ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- (R)-CHOEP/(R)-EPOCH ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon),
- (R)-Hyper-CVAD ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) + MA (metotreksat, cytarabina),
- (R)-ICE ((rytuksymab), etopozyd, karboplatyna, ifosfamid),
- (R)-DHAP ((rytuksymab), deksametazon, cytarabina, cisplatyna),
- (R)-ESHAP ((rytuksymab), etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- (R)-CEOP ((rytuksymab), cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- (R)-GDP ((rytuksymab), gemcytabina, deksametazon, cisplatyna/karboplatyna),
- (R)-VACOP-B ((rytuksymab), etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna),
- (R)-MACOP-B ((rytuksymab), metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna),
- (R)-MINE ((rytuksymab), mesna (2-merkaptoetanosulfonian sodu), ifosfamid, mitoksantron, etopozyd).

Nie wskazuje się jednak na wiodące czy preferowane schematy leczenia, wobec czego należy uznać, że komparatorem dla AXI-CEL będzie terapia standardowa (SoC) obejmująca różnego rodzaju schematy chemioterapii ratunkowej zalecane przez wytyczne i finansowane w Polsce ze środków publicznych.

Za drugi komparator dla interwencji uznano **TIS**, który tak jak AXI-CEL jest terapią CAR-T, a więc jego działanie oparte jest na podobnym mechanizmie. Obie terapie uzyskały rejestrację w UE w sierpniu 2018 roku. Podobnie jak AXI-CEL, wskazanie rejestracyjne TIS obejmuje pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i podobnie jak AXI-CEL jest zalecany przez wytyczne do stosowania w populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy. Dodać jednak należy, że aktualnie TIS nie podlega refundacji ze środków publicznych w Polsce, aczkolwiek wnioski o jego refundację jest w toku oceny AOTMiT [87].

W warunkach polskich refundacją w DLBCL objęty jest też piksantron (PIX). Program lekowy B.93 uwzględnia refundację PIX w monoterapii w populacji pacjentów z potwierdzoną histologią agresywnego NHL z limfocytów B (w tym DLBCL) ze stanem sprawności 0–2 wg WHO, u których:

- występuje udokumentowane niepowodzenie II lub III linii chemioterapii,
- wystąpiła trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony,
- nie występują przeciwwskazania do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie wystąpienia odpowiedzi na leczenie.

Leczenie PIX ograniczone jest wyłącznie do III lub IV linii terapii agresywnych NHL, a kwalifikują się do niego pacjenci ze schorzeniami przypisanymi do szerokich kodów ICD-10 C.83 (Chłoniak nieziarniczny rozlany) lub C.85 (Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nie Hodgkina). Mimo to w 2019 roku PIX został zastosowany u bardzo małej liczby pacjentów (68 chorych), nie stanowi zatem powszechnej praktyki klinicznej wśród chorych z chłoniakami nieziarnicznymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z powyższym lek ten nie stanowi komparatora dla AXI-CEL.

Ostatnia dostępna opcja terapii DLBCL nie stanowi komparatora dla AXI-CEL – allo-SCT wiąże się z wieloma ograniczeniami (wiek pacjentów <55 lat, stan sprawności, przeciwwskazania, konieczność odnalezienia dawcy), dlatego dostępny jest wyłącznie dla bardzo wąskiej, nielicznej grupy chorych.

Tabela 23.
Uzasadnienie wyboru komparatorów dla AXI-CEL w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL

Rodzaj terapii	Czy komparator dla AXI-CEL?	Uzasadnienie
SoC	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia o charakterze ratunkowym, uwzględniania przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej • Terapia refundowana w Polsce (katalog C)
TIS	TAK	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia nierefundowana w Polsce, jednakże jest to tego samego rodzaju leczenie co AXI-CEL (terapia CAR-T) i ma zbliżony do AXI-CEL mechanizm działania i podobne wskazanie rejestracyjne, ponadto jest w toku oceny w AOTMiT [87]
PIX	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia refundowana w Polsce (PL B.93) w wąskiej populacji pacjentów z agresywnym NHL z limfocytów B (w tym DLBCL), u których wystąpiło niepowodzenie II i III linii chemioterapii, wystąpiła trwała odpowiedź (CR lub PR trwająca co najmniej 6 miesięcy) na antracykliny lub antracenediony, i nie występują przeciwwskazania do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie wystąpienia odpowiedzi na leczenie • Nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej (w 2019 roku leczenie PIX przeżyło jedynie 68 chorych z chłoniakami nieziarniczymi) • [REDACTED]
Allo-SCT	NIE	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia związana z wieloma ograniczeniami (wiek pacjentów <55 lat*, stan sprawności, przeciwwskazania, konieczność odnalezienia dawcy), dostępna dla nielicznej grupy chorych, przez co nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce

* DLBCL występuje w każdej grupie wiekowej, ale najczęściej diagnozowany jest w przedziale wiekowym 65–74 lat. Mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 65 lat.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, HGBCL, TFL lub PMBCL, którzy:

- przebyli przynajmniej dwie linie leczenia systemowego oraz
- przebyli wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciała anti-CD20 i antracykliny oraz
- wystąpiła u nich oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przebytego przeszczepienia autologicznych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT).

Wnioskowana populacja docelowa obejmuje szeroką grupę pacjentów chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*). DLBCL stanowią grupę nowotworów układu chłonnego cechującą się znaczną różnorodnością odnośnie do cech klinicznych, morfologicznych i genetycznych [26], obejmująca szereg postaci, w tym także:

- chłoniaka z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBCL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*),
- chłoniaka rozlanego z dużych komórek B powstałego w wyniku transformacji chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*),
- pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL, ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*) [17–24].

7.2. Interwencja

- Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL).

7.3. Komparatory

- Leczenie o charakterze ratunkowym: terapia standardowa (SoC, ang. *standard of care*).
- Tisagenlecleucel (TIS).

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- przeżycie wolne od progresji,
- odpowiedź na leczenie,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo terapii.

7.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym jednoramienne,
- badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

7.6. Zakres analizy klinicznej

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [97, 98].

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzone porównanie interwencji AXI-CEL z komparatorami TIS i SoC. Wyszukiwanie badań dla terapii CAR-T (AXI-CEL, TIS) zostanie oparte o własny przegląd systematyczny elektronicznych baz danych. Wyszukiwanie badań dla SoC zostanie natomiast oparte o przegląd systematyczny przeprowadzony przez firmy Kite/Gilead [99]. W toku prac nad niniejszą analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano pozytywną rekomendację odnośnie do stosowania AXI-CEL w opornym/nawrotowym DLBCL wydaną przez NICE w 2019 roku [99]. W trakcie procesu oceny technologii AXI-CEL i opracowywania rekomendacji finansowej brytyjska agencja opierała się na materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę (Kite/Gilead), w ramach których zawarty był m.in. systematyczny przegląd literatury dla chemioterapii i immunochemioterapii stosowanej w DLBCL/HGBCL/PMBCL/TFL [99]. Większość odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego prac obejmowała populację z nawrotową lub oporną chorobą po 1. linii leczenia, a zatem mniej obciążoną niż chorzy z badania ZUMA-1 dla AXI-CEL (nawrotowy lub oporny DLBCL, PMBCL, HGBCL, TFL po co 2 liniach leczenia). Wobec powyższego porównanie pośrednie, uwzględniające wyniki powyższych prac, obarczone byłoby zbyt dużą niepewnością. Z tego względu wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie w oparciu o wyniki retrospektywnej analizy danych indywidualnych pacjentów (*patient-level data*) leczonych SoC (badanie SCHOLAR-1), którzy pod względem charakterystyki odpowiadali populacji badania ZUMA-1. Przyjęte podejście zostało zaakceptowane przez NICE. W ramach analizy klinicznej zastosowane zostanie analogiczne rozwiązanie. Analiza kliniczna w zakresie oceny SoC będzie opierać się na badaniu SCHOLAR-1.

8. Charakterystyka interwencji i komparatorów

8.1. Aksykabtagen cyloleucel

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: jeszcze nie przydzielony [54].

Mechanizm działania

YESCARTA (aksykabtagen cyloleucel), produkt stosowany w immunoterapii, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19 [15].

Postać farmaceutyczna

YESCARTA, 0,4–2 x 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Klarowna do opalizującej dyspersja w kolorze od białego do czerwonego [15].

YESCARTA (aksykabtagen cyloleucel) to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T skierowane przeciw CD19 stosowane w immunoterapii. Aby przygotować produkt YESCARTA, od pacjenta pobiera się limfocyty T, które są następnie genetycznie modyfikowane w warunkach *ex vivo* metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) zawierającego mysi jednołańcuchowy fragment Fv (ang. *single chain variable fragment*, scFv) anty-CD19 połączony z domenami kostymulującymi CD-28 i CD3-zeta. Żywoćne limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i z powrotem wprowadzane za pomocą infuzji do organizmu pacjenta, gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19 [15].

Każdy worek do jednorazowej infuzji ze swoistym dla danego pacjenta produktem YESCARTA zawiera około 68 ml dyspersji limfocytów CAR-T anty-CD19, co umożliwia otrzymanie docelowej dawki wynoszącej 2 x 10⁶ żywoćnych limfocytów CAR-T anty-CD19/kg masy ciała (zakres od 1 x 10⁶ do 2 x 10⁶ limfocytów/kg) z maksymalną liczbą limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 2 x 10⁸ [15].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każdy worek z produktem YESCARTA zawiera 300 mg sodu [15].

Wskazania do stosowania

Produkt YESCARTA jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [15].

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt YESCARTA musi być podawany w kwalifikowanych warunkach klinicznych [15].

Terapię produktem YESCARTA należy rozpoczynać zgodnie z wytycznymi i pod nadzorem fachowego personelu medycznego, mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem YESCARTA. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją muszą być dostępne przynajmniej cztery dawki tocilizumabu i sprzęt ratunkowy [15].

Dawkowanie

YESCARTA to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego [15].

Pojedyncza dawka produktu YESCARTA zawiera 2×10^6 żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (lub maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej) w około 68 ml dyspersji w worku do infuzji [15].

Należy potwierdzić dostępność produktu YESCARTA przed rozpoczęciem limfodeplecji [15].

Leczenie wstępne (chemioterapia powodująca limfodeplecję)

W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu YESCARTA należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie [15].

Premedykacja

Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją produktu YESCARTA [15].

Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych steroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu YESCARTA [15].

Monitorowanie

Po infuzji pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego zespołu uwalniania cytokin (CRS), zdarzeń

neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych [15].

Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz [15].

Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji [15].

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV).

Brak doświadczenia klinicznego ze stosowaniem u pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, HBV lub HCV [15].

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YESCARTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [15].

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Skuteczność leczenia była zgodna ze skutecznością leczenia w całej leczonej populacji pacjentów [15].

Sposób podawania

Produkt YESCARTA jest podawany drogą infuzji dożylną [15].

Produktu YESCARTA nie wolno naświetlać. Nie wolno używać filtra infuzyjnego [15]. Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu [15].

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt YESCARTA powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych [15].

Przygotowanie produktu YESCARTA

- Trzeba zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem YESCARTA.

- Nie wolno wyjmować worka z produktem YESCARTA z kasety w przypadku niezgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta worek z produktem YESCARTA należy wyjąć z kasety.
- Należy sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie kasety są zgodne z oznaczeniem na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem należy sprawdzić, czy worek z produktem nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi (lub niezwłocznie przekazać informację do firmy Kite).
- Worek do infuzji należy umieścić w drugim jałowym worku, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.
- Produkt YESCARTA powinien być rozmrażany w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpeli wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Zawartość worka należy delikatnie wymieszać, aby rozprowadzić grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, należy kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Powinno to doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu YESCARTA nie należy myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny na nowych nośnikach przed infuzją. Rozmrażanie powinno trwać około 3–5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt YESCARTA zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin [15].

Podawanie

- Tylko do stosowania autologicznego.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy powinny być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania.
- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Zaleca się założenie centralnego dostępu żylnego w celu podania produktu YESCARTA.
- Ponownie zweryfikować tożsamość pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem YESCARTA.
- Przed infuzją wypełnić zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu (0,154 mmol sodu/ml).
- Podać w infuzji całą zawartość całego worka z produktem YESCARTA w ciągu 30 minut za pomocą pompy grawitacyjnej lub przewodowej. Po rozmrożeniu produkt YESCARTA jest trwały w temperaturze pokojowej do 3 godzin.
- Delikatnie masować worek podczas infuzji produktu YESCARTA, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po podaniu w infuzji całej zawartości worka, przepłukać zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu (0,154 mmol sodu/ml) z tą samą prędkością infuzji, aby upewnić się, że produkt YESCARTA został podany w całości [15].

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt YESCARTA zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki ludzkiej krwi. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego. Wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem YESCARTA (odpady stałe i ciekłe) należy przetwarzać i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego [15].

Przeciwwskazania

Aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA) jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [15].

Należy uwzględnić również przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej [15].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem aksykabtagenu cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA) przedstawiono poniżej (

Tabela 24) [15].

Tabela 24.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem aksykabtagenu cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA) [15]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia nieswoistymi patogenami, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteryjne, leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, odwodnienie, zmniejszone łaknienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipoa buminemia, zmniejszenie masy ciała, majaczenia, lęk, encefalopatia, ból głowy, drżenie, zawroty głowy, afazja, tachykardia, arytmia, niedociśnienie, nadciśnienie, kaszel, duszność, hipoksja, wysięk opłucnowy, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zaburzenia ruchowe, ból kończyn, ból pleców, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, gorączka, obrzęk, dreszcze, zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej, zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginowej	Zakażenie grzybicze, koagulopatia, nadwrażliwość, histocytoza hemofagocytarna, hipokalcemia, bezsenność, ataksja, neuropatia, drgawki, dyskalkulia, mioklonie, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zakrzepica, zespół przesiąkania włośniczek, obrzęk płuc, wysypka, niewydolność nerek, zwiększone stężenie bilirubiny

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Status rejestracyjny

Aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA, podmiot odpowiedzialny Kite Pharma EU B.V.) otrzymał w dniu 23 sierpnia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [14, 54].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 roku, produkt leczniczy YESCARTA nie jest obecnie refundowany w Polsce [76].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 25.
Preparaty aksykabtagenu cyloleucel dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [54, 77]

Preparat	Wytwórca
Yescarta	Kite Pharma EU B.V.** Lonza Netherlands B.V.**

*Podmiot odpowiedzialny.
**Wytwórca.

8.2. Tisagenlecleucel

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: jeszcze nie przydzielony [53].

Mechanizm działania

Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu [53].

Postać farmaceutyczna

Kymriah 1,2x 10⁶–6 x 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Dyspersja w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego [53].

Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach ex vivo przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anti-CD19 (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) [53].

Każdy worek infuzyjny z produktem Kymriah wykonany z kopolimeru etylenu i octanu winylu zawiera dyspersję komórek tisagenlecleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały one ekspresję chimerycznego receptora antygenowego skierowanego przeciwko CD19 (żywe limfocyty T posiadające receptor CAR) [53].

Stężenie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR zależy od wskazania i masy ciała pacjenta (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej [ALL] z komórek B). Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami przeznaczonymi dla poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T, w produkcie mogą być również obecne komórki NK. Informacja o liczbie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR/ml i całkowitej liczbie komórek zawartej w danym produkcie jest podana w dokumentacji przygotowanej dla danej serii dołączonej do produktu Kymriah [53].

1 lub więcej worków infuzyjnych zawierających łącznie $1,2 \times 10^6$ do 6×10^8 żywotnych limfocytów T posiadających receptor T [53].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego [53].

Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah. Przed infuzją należy upewnić się, że ośrodek dysponuje sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i minimum czterema dawkami tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3–4 tygodni [53].

Dawkowanie

0,6 do 6×10^8 żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała) [53].

Kondycjonowanie przed leczeniem(chemioterapia limfodeplecyjna)

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (*ang. white blood cells, WBC*) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi ≤ 1000 krwinek/ μ l. Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi > 1000 krwinek/ μ l, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah [53].

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina (25 mg/m²pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (250 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny) [53].

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:

- Bendamustyna (90 mg/m²pc. dożylnie a dobę przez 2 dni) [53].

Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi ≤ 1000 komórek/ μ lw czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję produktu Kymriah [53].

Premedykacja

Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzję zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia [53].

Monitorowanie pacjenta po infuzji

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych.
- Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.
- Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji [53].

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

DBCL: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18lat. Dane nie są dostępne [53].

Pacjenci w podeszłym wieku

DLBCL: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat [53].

Pacjenci seropozytywni z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu leczniczego Kymriah dla pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV lub czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany podczas leukaferozy pochodzący od tych pacjentów nie będzie przyjmowany do wytworzenia produktu Kymriah. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu musi być wykonane badanie przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi [53].

Sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego [53].

Środki ostrożności, jakie należy zachować przed rozpoczęciem postępowania z produktem leczniczym i jego podawaniem.

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Z tego względu, osoby z fachowego personelu medycznego postępujące z produktem Kymriah powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawiczki i okulary ochronne), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych tak, jak w przypadku każdego materiału pochodzenia ludzkiego [53].

Przygotowanie do infuzji

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku (workach) infuzyjnym [53].

Czas rozmrażania produktu Kymriah i podania infuzji powinien być skoordynowany. Szczegółowe informacje o oględzinach i rozmrażaniu zawartości worka do infuzji. Należy wcześniej potwierdzić godzinę rozpoczęcia infuzji uwzględniając rozmrażanie produktu Kymriah tak, aby lek był już dostępny, gdy pacjent będzie gotowy do otrzymania infuzji. Po rozmrożeniu produktu leczniczego Kymriah i osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej (20°C -25°C) należy podać go w infuzji w ciągu 30 minut,

aby zachować maksymalną żywotność produktu. W czas ten wliczają się również wszelkie przerwy w infuzji [53].

Podawanie

Produkt leczniczy Kymriah należy podawać w infuzji dożylniej przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę, przepływem grawitacyjnym. Należy podać w infuzji całą zawartość worka (worków). Do przepłukania cewnika przed infuzją i po infuzji należy używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu pełnej objętości produktu leczniczego Kymriah worek infuzyjny należy przepłukać 10-30 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. *back priming* (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie pierwszego zestawu z całej zawartości), aby upewnić się, że jak największa liczba komórek została podana w infuzji pacjentowi [53].

Jeśli objętość produktu leczniczego Kymriah do podania wynosi ≤ 20 ml, można zastosować wstrzyknięcie dożylnie jako alternatywną metodę podania [53].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [53].

Należy uwzględnić również przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej [53].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah) przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah) [53]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
zakażenia – patogen nieokreślony, zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, niedokrwistość, krwotok, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, zmniejszone łąknienie, hipokaliemia hipofosfatemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, lęk, stan majaczeniowy, zaburzenia snu, ból głowy, encefalopatia, arytmia, hipotensja, nadciśnienie, kaszel, duszność, niedotlenienie narządów i tkanek, biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha, wysypka, ból stawów, ostre uszkodzenie nerek, gorączka, uczucie zmęczenia, obrzęk, ból, dreszcze, zmniejszenie liczby limfocytów *, zmniejszenie liczby białych krwinek *, zmniejszenie stężenia hemoglobiny *, zmniejszenie liczby neutrofilów *, zmniejszenie liczby płytek krwi *, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	limfohistiocytoza hemofagocytarna, leukopenia, pancytopenia, koagulopatia, limfopenia, reakcja związana z infuzją, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, hipoalbuminemia, hiperglikemia, hiponatremia, hiperurykemia, hipervolemia, hiperkalcemia, zespół rozpadu guza, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, hipernatremia, hipermagnezemia, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, drżenie, zaburzenia funkcji ruchowych, napady drgawkowe, zaburzenia mowy, nerwoból, ataksja, zaburzenia widzenia, niewydolność serca, zatrzymanie serca, zakrzepica, zespół przesiąkania włósniczek, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk płuc, upośledzenie drożności nosa, wysięk opłucnowy, przyspieszony oddech, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej, wodobrzusze, hiperbilirubinemia, świąd rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty, ból pleców, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, choroba grypopodobna, astenia, zespół niewydolności wielonarządowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy, zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, podwyższone miano D-dimerów f bryny, wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego, zwiększenie aktywności fosfatazy a kalicznej we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego

*Częstość w oparciu o wartości laboratoryjne. Pacjentów uwzględniono tylko w najwyższym stopniu nasilenia po pomiarze wyjściowym

Status rejestracyjny

Tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited.) otrzymał w dniu 22 sierpnia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [100, 101].

Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 roku, produkt leczniczy Kymriah nie jest obecnie refundowany w Polsce [76].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 27.

Preparaty tisagenlecleucel dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77, 100]

Preparat	Wytwórca
Kymriah	Novartis Europharm Limited.* Novartis Pharma GmbH.**

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

8.3. Terapia standardowa

Terapia standardowa ma charakter ratunkowy i obejmuje szereg schematów chemioterapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej i refundowanych (poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie) w Polsce (dla kodu ICD-10: C83.3, C85 oraz C85.7), tj.:

- (R)-CHOP ((rytuksymab), cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- (R)-CHOEP/(R)-EPOCH (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon),
- (R)-Hyper-CVAD ((rytuksymab)cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) + MA (metotreksat, cytarabina),
- (R)-ICE ((rytuksymab), etopozyd, karboplatyna, ifosfamid),
- (R)-DHAP ((rytuksymab), deksametazon, cytarabina, cisplatyna),
- (R)-ESHAP ((rytuksymab), etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna),
- (R)-CEOP ((rytuksymab), cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- (R)-GDP ((rytuksymab), gemcytabina, deksametazon, cisplatyna/karboplatyna),
- (R)-VACOP-B ((rytuksymab), etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna),
- (R)-MACOP-B ((rytuksymab), metotreksat, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, bleomycyna),
- (R)-MINE ((rytuksymab), mesna (2-merkaptoetanosulfonian sodu), ifosfamid, mitoksantron, etopozyd).

9. Bibliografia

1. Warzocha K, Puła B. (2017) Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Hematologia* 8(2):113–131.
2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. (2018) Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 50(1):74–87.
3. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2018.
4. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A, Olasek P, Joanna Didkowska. (2018) KRN. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2016 ROKU. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2016.pdf.
5. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. (2014) Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 9(3):273–283.
6. Warzocha K. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2019 rok* Tom 2. 2020.
7. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K. (2019) KRN. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf.
8. Raut LS, Chakrabarti PP. (2014) Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer* 3(1):66–70.
9. (2017) Przełom w leczeniu chłoniaka nawrotowego. Polscy pacjenci czekają na terapię - wywiad z prof. Wiesławem Jędrzejczakiem, konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii. Dostęp: <https://biznes.newseria.pl/news/przelom-w-leczeniu,p457768916>.
10. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. (2018) How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 182(5):633–643.
11. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Dührsen U, Ma D, Brière J, Thieblemont C, Salles G, i in. (2016) Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 51(1):51–57.
12. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, Mendoza FH de, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer JW. (2012) Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 13(7):696–706.
13. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wieszorek J, i in. (2017) Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 130(16):1800–1808.
14. EMA. European Medicines Agency. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta> (10.12.2018).
15. ChPL Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
16. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, Lin Y, Braunschweig I, Hill BT, Timmerman JM, Deol A, Reagan PM, Stiff P, Flinn IW, Farooq U, i in. (2019) Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 20(1):31–42.
17. Prochorec-Sobieszek M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_klasyfikacja.pdf (20.3.2018).
18. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf.
19. IHiT. Typy chłoniaków niezłośliwych - Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/typy-chloniakow-nieziarnicznych.html> (7.2.2019).
20. 2019 ICD-10-CM Codes C81-C96: Malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissue. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96> (7.2.2019).
21. WHO. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C86> (7.2.2019).
22. Prochorec-Sobieszek M. (2016) Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B - ważne zmiany. *Hematologia* 7(4):261–272.
23. Beham-Schmid C. (2017) Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. *Memo* 10(4):248–254.

24. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. (2016) The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127(20):2375–2390.
25. Medycyna Praktyczna. Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze). Dostęp: <http://www.mp.pl/social/chapter/B16.II.15.13>. (1.3.2019).
26. Warzocha K. (2013) Chłoniak rozlany z dużych komórek B - zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 4(2):123–136.
27. WHO. ICD-11: The 11th Revision of the International Classification of Diseases. Dostęp: <https://ec.europa.eu/cefdigital/wiki/display/EHSEMANTIC/ICD-11%3A+The+11th+Revision+of+the+International+Classification+of+Diseases> (7.2.2019).
28. WHO. ICD-11 codes. Dostęp: <https://icd.who.int/> (7.2.2019).
29. GLOBOCAN 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Fact sheets by population. IARC, WHO Dostęp: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=2&statistic=5&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1.
30. SEER. Cancer Stat Facts: NHL - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>.
31. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. (2015) Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 125(1):40–47.
32. Freedman A. (2018) Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am. J. Hematol.* 93(2):296–305.
33. Lech-Marañda E. (2013) Wytuczne PTOK. Chłoniak grudkowy. Dostęp: http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/zalencenia_PTOK_tom2_21_Chloniak_grudkowy_20130301.pdf.
34. Warzocha K. (2013) Wytuczne PTOK. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dostęp: http://onkologia.zalencenia.med.pl/pdf/zalencenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlaneB.pdf.
35. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Hollecsek B, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R, EURO CARE-5 Working Group. (2014) Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(9):931–942.
36. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v116-125.
37. Orphanet Report Series. (2020). Dostęp: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
38. Didkowska J, Wojciechowska U. (2017) KRN. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2015 ROKU. Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf.
39. Polskie Towarzystwo Onkologiczne. (2014) Obecny Stan Zwalczenia Nowotworów w Polsce. Dostęp: https://pto.med.pl/content/download/7709/84400/file/Obecny_Stan.pdf.
40. (2018) Wytuczne AHS. Lymphoma. Clinical Practice guideline LYHE-002 Version 11.
41. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, Mottok A, Farinha P, Slack GW, Ennishi D, Schmitz N, Pfreundschuh M, Nowakowski GS, Kahl BS, Connors JM, i in. (2018) High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 131(18):2060–2064.
42. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
43. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny ZUS. Orzeczenia lekarzy orzeczników zus o niezdolności do pracy. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie>.
44. Steidl C, Gascoyne RD. (2011) The molecular pathogenesis of primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 118(10):2659–2669.
45. Twa DDW, Steidl C. (2015) Structural genomic alterations in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 56(8):2239–2250.
46. Kridel R, Chan FC, Mottok A, Boyle M, Farinha P, Tan K, Meissner B, Bashashati A, McPherson A, Roth A, Shumansky K, Yap D, Ben-Neriah S, Rosner J, Smith MA, i in. (2016) Histological Transformation and Progression in Follicular Lymphoma: A Clonal Evolution Study. *PLOS Medicine* 13(12):e1002197.
47. Alonso S, Alcoceba M, Magnano L, Andrade M, García-Álvarez M, Mercadal S, Rodríguez G, Garcia O, Sancho J-M, Salar A, Pasarolls F, Terol MJ, Grande C, Villambrosia SG de, Cordoba R, i in. (2015) Incidence,

- Risk Factors and Prognosis of Transformation in Follicular Lymphoma: a Multicentre Retrospective Analysis of 1763 Patients from the Geltamo Spanish Lymphoma Cooperative Group. *Blood* 126(23):3944–3944.
48. Medycyna Praktyczna. Skala ECOG. Dostęp: <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778,skala-ecog>.
 49. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, Slager SL, Thompson CA, Inwards DJ, Johnston PB, Colgan JP, Witzig TE, Habermann TM, Cerhan JR. (2013) Rates and Outcomes of Follicular Lymphoma Transformation in the Immunochemotherapy Era: A Report From the University of Iowa/Mayo Clinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol* 31(26):3272–3278.
 50. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, Dawson KL, Hainsworth J, Flowers CR, Friedberg JW, Bartlett NL. (2015) Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood* 126(7):851–857.
 51. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2016) Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27(suppl 5):v91–v102.
 52. (2020) Wytuczne NCCN. B-cell lymphomas. Version 4.2020. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
 53. ChPL Kymriah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf.
 54. EMA. (2019) ChPL YESCARTA (aksycabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
 55. Zheng P-P, Kros JM, Li J. (2018) Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discovery Today* 23(6):1175–1182.
 56. Kymriah vs. Yescarta [UPDATED] | Nucleus Biologics. Dostęp: <https://nucleusbiologics.com/resources/kymriah-vs-yescarta/> (9.4.2020).
 57. Malaghan Institute of Medical Research. CAR T-Cell Cancer Therapy. Dostęp: <https://www.malaghan.org.nz/assets/Uploads/MIMR-How-CAR-T-cell-therapy-works.pdf> (4.1.2019).
 58. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, Ghobadi A, Budde LE, Bot A, Rossi JM, Jiang Y, Xue AX, Elias M, Aycock J, Wiezorek J, i in. (2017) Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol. Ther.* 25(1):285–295.
 59. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, i in. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377(26):2531–2544.
 60. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, i in. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 25(5):579–586.
 61. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (13.4.2018).
 62. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (13.4.2018).
 63. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124(2):188–195.
 64. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (26.11.2018).
 65. Ciećko W, Bandurska E, Zarzeczna-Baran M, Siemińska A. Analiza jakości życia pacjentów w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych. Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjLn-W3h9voAhWPtlSKHYOhAZkQFjABegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Fjournals.viamedica.pl%2Fpalliative_medicine_in_practice%2Farticle%2Fdownload%2F54666%2F41811&usg=AOvVaw2D9yRiscDJJWon6-t4awbY.
 66. NICE. (2016) Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [NG52]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325> (2.1.2019).
 67. NICE. (2014) Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [TA306]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306/chapter/1-Guidance> (10.12.2018).
 68. NICE. (2020) Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/resources/polatuzumab-vedotin-with-rituximab-and-bendamustine-for-treating-relapsed-or-refractory-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82609146587077>.

69. NICE. (2019) Axicabtagene ciloleucl for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [TA559]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA559> (4.2.2019).
70. NICE. (2019) Tisagenlecleucl for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [ID1166]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10269> (8.2.2019).
71. NICE. (2019) Tisagenlecleucl for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Final appraisal document. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10269/documents/final-appraisal-determination-document>.
72. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, McKay P, Linton K, Cwynarski K, McMillan A, Davies A, Stern S, Peggs K, British Committee for Standards in Haematology. (2016) Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 174(1):43–56.
73. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trnený M, Wedding U, Fields P, ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. (2018) ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann. Oncol.* 29(3):544–562.
74. FDA. Approved Products. YESCARTA (axicabtagene ciloleucl). WebContent, Dostęp: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm581222.htm> (11.2.2019).
75. FDA. YESCARTA (axicabtagene ciloleucl) suspension for intravenous infusion. Dostęp: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM581226.pdf>.
76. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/bcf23e5a-9c2a-430a-8ea7-a5b21b00da11>.
77. (2020) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 9 lipca 2020 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2020/48/journal/6191.
78. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Avis 5 decembre 2018. YESCARTA (axicabtagene ciloleucl). CT17214. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf (11.2.2019).
79. SMC. (2019) Axicabtagene ciloleucl 0.4 –2 x 10⁸ cells dispersion for infusion dispersion for infusion (Yescarta®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4803/axicabtagene-ciloleucl-yescarta-resub-final-sept-2019-for-website.pdf>.
80. IQWiG. (2019) Axicabtagen-Ciloleucl (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom). Dostęp: https://www.iqwig.de/download/G18-18_Axicabtagen-Ciloleucl_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
81. IQWiG. (2019) Axicabtagen-Ciloleucl (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom). Dostęp: https://www.iqwig.de/download/G18-19_Axicabtagen-Ciloleucl_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
82. CADTH. (2019) Axicabtagene Ciloleucl for Adults With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma. Dostęp: <https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucl-adults-relapsed-or-refractory-large-b-cell-lymphoma>.
83. HAS. (2018) Commission de la Transparence. Avis 12 decembre 2018. KYMRIAH (tisagenlecleucl). CT17238. Dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_idgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf (11.2.2019).
84. CADTH. Tisagenlecleucl (Kymriah) for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Dostęp: <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucl-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell-lymphoma-recommendations> (11.2.2019).
85. SMC. Tisagenlecleucl 1.2 x 10⁶ to 6 x 10⁸ cells dispersion for infusion (Kymriah®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucl-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf>.
86. IQWiG. (2019) Tisagenlecleucl (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) –. Dostęp: https://www.iqwig.de/download/G18-10_Tisagenlecleucl_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
87. AOTMiT. ZLC nr 239/2020 Kymriah, tisagenlecleuclum, dyspersja do infuzji,. Dostęp: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7019-239-2020-zlc>.
88. NFZ. (2020) UCHWAŁA Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. .Tabele. IV.3.2 szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html>.

89. NFZ. (2018) UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
90. UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Tabele. IV.3.2_szpitalne_programy_lekowe_jednostki_rozliczeniowe_2018.
91. POLTRANSPLANT. (2018) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 1 (26)). Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2018.pdf.
92. POLTRANSPLANT. (2017) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 1 (25)). Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2017.pdf.
93. POLTRANSPLANT. (2016) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 1 (24)). Dostęp: http://poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2016_www.pdf.
94. (2019) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny (Nr 2 (28)). Dostęp: http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf.
95. (2020) POLTRANSPLANT. Biuletyn informacyjny Nr 1 (29). Dostęp: <http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf>.
96. (2016) Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pixuvri (piksantron) w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C 83, C 85). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/149/AWA/149_AWA_OT_4351_25_2016_PIXUVRI_piksantron_2016.08.12.pdf.
97. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
98. (2012) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf.
99. NICE. (2018) Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies. Committee papers. Single technology document. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/evidence/appraisal-consultation-document-committee-papers-pdf-6661404973>.
100. ChPL Kymriah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf.
101. EMA. Kymriah. Table of contents. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah#authorisation-details-section>.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2018 roku (GLOBOCAN) [29].....	12
Tabela 2.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2018 roku (GLOBOCAN) – oszacowanie populacji TFL [29].....	12
Tabela 3.	Liczba zachorowań na FL i TFL w Unii Europejskiej w latach 1996–2007 (EUROCARE-5) [35].....	13
Tabela 4.	Estymowane współczynniki zapadalności i chorobowości na DLBCL i PMBCL w 2020 roku w Europie wg danych Orphanet (niezależnie od płci) [37].....	13
Tabela 5.	Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce dla chłoniaków nie-Hodgkina rozlanych (ICD-10: C83) i innych chłoniaków (ICD-10: C85) w latach 2015–2017 na podstawie danych KRN [4, 38].....	15
Tabela 6.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C85, C96) w Polsce w 2017 roku (KRN) [7].....	15
Tabela 7.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–C85, C96) w Polsce w 2017 roku (KRN) – oszacowanie populacji TFL [7].....	15
Tabela 8.	Standaryzowane współczynniki zachorowań dla NHL (ICD-10: C82–C85, C96) w Polsce w 2017 roku (KRN) [7].....	15
Tabela 9.	Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds) [34].....	20
Tabela 10.	Międzynarodowy wskaźnik (indeks) rokowniczy (IPI) dla NHL (w tym DLBCL)* [3].....	20
Tabela 11.	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [48].....	21
Tabela 12.	Badania wykonywane w diagnostyce DLBCL [34].....	21
Tabela 13.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z 2007 roku [60].....	30
Tabela 14.	Opis i interpretacja kwestionariuszy EQ-5D-5L, EQ-5D VAS [65].....	30
Tabela 15.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla DLBCL.....	31
Tabela 16.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu \geq III linia DLBCL*.....	34
Tabela 17.	Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C83.3 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) [76, 77].....	37
Tabela 18.	Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych, w tym dla ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [76, 77].....	38
Tabela 19.	Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) wskazane dla ICD 10: C83.3 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) i ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych, w tym dla ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [76, 77].....	39
Tabela 20.	Rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące opcji terapeutycznych w ramach leczenia nawrotowego lub opornego DLBCL.....	40
Tabela 21.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programów lekowych [89–91].....	41
Tabela 22.	Liczba pacjentów z rozpoznaniem NHL, u których wykonano ASCT/allo-SCT w Polsce w latach 2015–2018 (POLTRANSPLANT) [92–95].....	42
Tabela 23.	Uzasadnienie wyboru komparatorów dla AXI-CEL w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL.....	46
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem aksykabtagenu cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA) [15].....	53
Tabela 25.	Preparaty aksykabtagenu cyloleucel dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [54, 77].....	54
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah) [53].....	59
Tabela 27.	Preparaty tisagenlecleucel dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [77, 101].....	59

Rysunki

Rysunek 1. Populacja docelowa analiz dla produktu leczniczego Yescarta®	7
Rysunek 2. Klasyfikacja NHL i umiejscowienie DLBCL w grupie NHL* [17–21]	10
Rysunek 3. Podział NHL z uwzględnieniem podtypów, dla których wskazane jest leczenie AXI-CEL [17, 22–24]	11
Rysunek 4. Immunoterapia AXI-CEL (opracowanie na podstawie [54, 57])	27
Rysunek 5. Ścieżka leczenia pacjentów z DLBCL zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej	33

Wykresy

Wykres 1. Odsetek nowych zachorowań na DLBCL w USA w latach 2011–2015 z podziałem na grupy wiekowe [30]	12
Wykres 2. Liczba zachorowań na DLBCL w Unii Europejskiej w latach 1996–2007 (EUROCARE-5) [35]	13
Wykres 3. Zaświadczenia lekarskie (druki L4) wydane w latach 2015–2020* dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym (ICD-10: C83) (dane ZUS) [42]	16
Wykres 4. Zaświadczenia lekarskie (druki L4) wydane w latach 2015–2020* dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej innymi i nieokreślonymi postaciami NHL (ICD-10: C85, dane ZUS) [42]	17
Wykres 5. Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2015–2019 z powodu chłoniaków nie-Hodgkina rozlanych (ICD-10: C83, dane ZUS) [43]	17
Wykres 6. Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2015–2019 z powodu innych i nieokreślonych postaci NHL (ICD-10: C85, dane ZUS) [43]	17
Wykres 7. Odsetki pacjentów z rozpoznaniem DLBCL zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [30]	23
Wykres 8. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [30]	24
Wykres 9. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od występowania czynników obciążających wg IPI [3]	24
Wykres 10. Odsetek 1-letnich i 2-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL, u których występuje oporność lub nawrót choroby po zastosowaniu ≥ 2 linii leczenia systemowego [3, 11]	24