



IGNORANTIA NOCET

Polivy[®] (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Roche Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 13.04.2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.8.2021.MPo.3. Pierwotnie analiza została zakończona 17.08.2020 r. Zgodnie z prośbą przeprowadzono aktualizację analizy względem nowego *Obwieszczenia MZ* obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz uwzględniono piksantron jako komparator. Zaktualizowano również informacje dotyczą obowiązującego *Rozporządzenia MZ*.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Problem zdrowotny; • Wyszukiwanie i opis wytycznych i rekomendacji; • Opis interwencji • Opis wyboru komparatorów; • Opis aktualnej praktyki klinicznej; • Niezaspokojona potrzeba lecznicza; • Efekty zdrowotne; • Opis kierunków analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis komparatorów.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Roche Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny – chłoniak rozlany z dużych komórek B.....	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	15
3.3. Etiologia i patogenezę.....	18
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	19
3.4.1. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby	22
3.4.2. Monitorowanie leczenia.....	23
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	23
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	27
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	31
4.1. Wytyczne kliniczne.....	33
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	41
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	42
5. Interwencja – polatuzumab wedotyny.....	44
5.1. Rekomendacje finansowe	47

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	47
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	48
6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	48
6.1. Opis komparatorów	56
6.1.1. Bendamustyna i rytuksymab	56
6.1.2. Pozostałe stosowane opcje terapeutyczne.....	58
7. Efekty zdrowotne.....	64
8. Rodzaj i jakość dowodów	74
9. Kierunki analiz	75
9.1. Analiza kliniczna.....	75
9.2. Analiza ekonomiczna	79
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	80
10. Załączniki	82
10.1. Projekt Programu lekowego	82
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	84
11. Spis tabel	85
13. Bibliografia.....	86

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5PS	ang. <i>5-point scale</i> – skala 5-punktowa
ACVBP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, windezyna, bleomycynę i prednizon
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BEAM	schemat chemioterapii obejmujący karmustynę, etopozyd, arabinozyd cytozyny i melfalan
BR	bendamustyna i rytuksymab
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, etopozyd, winkrystynę i prednizon
CEPP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazynę i prednizon
CHOEP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, etopozyd, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
CVP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
DA-EPOCH	dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny
Dexa-BEAM	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, karmustyna, etopozyd, cytarabinę i melfalan
DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
EBV	ang. <i>Ebstein-Barr virus</i> – wirus Ebstein-Barr
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
ESHAP	schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynniki wzrostu kolonii granulocytów
GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatynę
GELTAMO	hiszp. <i>Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea</i> – hiszpańska organizacja ds. chłoniaków / autologicznego przeszczepu szpiku kostnego
GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatyna i gemcytabinę
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
Hyper-CVAD + MA	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystynę, deksametazon oraz metotreksat i cytarabinę
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatynę i etopozyd
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IFRT	ang. <i>involved field radiation therapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zajętych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – immunohistochemia
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LDi	ang. <i>longest transverse diameter of a lesion</i> – najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany
MEP	schemat chemioterapii obejmujący mitomycynę C, etopozyd i cisplatynę
MMAE	monometyloaurystatyna E
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – jądrowy rezonans magnetyczny
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – bliżej nieokreślony
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi

Skrót	Rozwinięcie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCDLBCL-LT	ang. <i>primary cutaneous DLBCL, leg type</i> – pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego
PEPC	schemat chemioterapii zawierający prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosamid
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POL	polatuzumab wedotyny
PPD	ang. <i>cross product of the LDi and perpendicular diameter</i> – iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
saalPI	ang. <i>secondary age-adjusted IPI</i> – powtórny IPI dostosowany do wieku
SDi	ang. <i>shortest axis perpendicular to the LDi</i> – najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SPD	ang. <i>sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions</i> – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian
THRLBCL	ang. <i>T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocyty
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji choroby
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

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

Populację docelową dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy®*, stanowią **dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.**

Lek Polivy® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10¹: C83, C85.7)*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL;
- stan ogólny według ECOG² 0 - 2;
- ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków niezziarnicznych. Jest to grupa heterogennych nowotworów układu chłonnego związana z niekontrolowanym podziałem zmienionych nowotworowo dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBCL stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię.

Jak wskazano powyżej wnioskowana populacja obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Według zaleceń Polskiej Unii Onkologii do przyczyn braku możliwości wykonania u chorego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalicza się m.in. wiek chorego (po osiągnięciu 65 r.ż. chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do auto-HSCT (autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych)), niekorzystny stan ogólny lub obecność chorób towarzyszących.

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%). Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych. Rozpoznanie DLBCL jest trudne, gdyż objawy typowe dla DLBCL, takie jak limfadenopatia czy powiększenie śledziona i wątroby, mogą towarzyszyć innym chorobom lub zakażeniom. Ponadto objawy choroby zależą od tego które narządy i tkanki są objęte chorobą, dlatego też DLBCL często rozpoznawany jest dopiero gdy choroba jest w zaawansowanym stadium. Podstawą rozpoznania chłoniaka jest badanie histopatologiczne. Rozpoznanie DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor i na podstawie oceny czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego. Informacje te są niezwykle istotne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala określić jego skuteczność. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych.

¹ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

² skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

	<p>W krajach Unii Europejskiej szacuje się częstość występowania DLBCL na 4,3 przypadków na 10 tys. osób, co oznacza, iż DLBCL spełnia kryteria choroby rzadkiej. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL przy zastosowaniu I linii leczenia wynosi obecnie około 60%. Pomimo poprawy przeżycia chorych na DLBCL, u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Ogółem przyjmuje się, że u chorych na DLBCL nawrót lub oporność po zastosowaniu I linii leczenia dotyczy około 30-40% chorych.</p> <p>Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w <i>Analizie wpływu na system ochrony zdrowia</i> stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">NIEZASPOKOJONA POTRZEBA</p>	<p>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków niezziarnicznych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Pomimo iż chłoniaki rozlane z dużych komórek B cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, to DLBCL pozostają ciężką i zagrażającą życiu chorobą, w szczególności u chorych nawrotowych lub wykazujących oporność na leczenie.</p> <p>U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nie może być przeprowadzone np. ze względu na podeszły wiek (tj. przekroczenie 65. roku życia), zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, dostępne skuteczne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone i nie ma ustalonego standardu postępowania w tej grupie chorych. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy (mediana przeżycia u chorych niekwalifikujących się przeszczepienia wynosi poniżej 6 miesięcy).</p> <p>Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce nowej, skutecznej opcji terapeutycznej o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.</p> <p>Polatuzumab wedotyny jest pierwszym w swojej klasie koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do wnętrza limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Przeciwciała monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja antygenu CD79b występuje w > 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany i dostarcza MMAE do wnętrza komórki. MMAE powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy. Uważa się, że ten proces maksymalizuje proces śmierci komórek nowotworowych, potencjalnie minimalizując wpływ leku na zdrowe komórki.</p> <p>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych został uznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków za terapią przełomową (ang. <i>Breakthrough Therapy Designation</i>) i otrzymał status leku sierociego. Lek otrzymał także oznaczenie PRiority MEDicines i status leku sierociego, przyznane przez Europejską Agencję Leków w 2018 roku.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy® finansowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach <i>Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85.7)</i>, może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.</p>

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Według informacji przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych **nie ma ustanowionego 1 standardu postępowania**. Zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii wielolekowej. U niektórych chorych rozważyć można także zastosowanie chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii.

W odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych zalecane są obecnie następujące opcje terapeutyczne (wymieniono w kolejności alfabetycznej):

- aksikabtagen ciloleucel lub tisagenlecleucel (w III linii leczenia, jeśli nie stosowano uprzednio) – u chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie, nawrót choroby lub progresję choroby;
- bendamustyna ± rytuksymab;
- **bendamustyna ± rytuksymab ± polatuzumab wedotyny** (opcja wskazana m.in. w wytycznych *PUO 2020* u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT);
- brentuksymab wedotyny (postać CD30+);
- CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;
- CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – podanie doustne i dożylnie;
- DA-EPOCH (dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny) ± rytuksymab;
- DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab;
- ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) + rytuksymab – starsi chorzy;
- GDP (gemcytabina, deksametazon, platyna) ± rytuksymab;
- gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab;
- GemOx (oksaliplatyna, gemcytabina) ± rytuksymab;
- (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;
- ibrutynib;
- ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) ± rytuksymab;
- lenalidomid ± rytuksymab;
- MEP (mitomycyna C, etopozyd, cisplatyna);
- piksantron;
- rytuksymab;
- selineksor (w III linii leczenia).

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród opcji terapeutycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w analizowanej populacji chorych, bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (najczęściej stosowana opcja terapeutyczna), GDP± rytuksymab, DHAP ± rytuksymab, ICE ± rytuksymab, ESHAP, bendamustyna w monoterapii, CVP i piksantron są refundowane w Polsce i najczęściej stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej. **Uznano więc, iż wymienione opcje terapeutyczne powinny stanowić komparator dla analizowanej interwencji** w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z

	<p>dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.</i></p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.</p> <p>Biorąc pod uwagę informacje przedstawione m.in. w <i>Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych</i> opublikowanych przez EMA w 2017 roku uznano, iż w ramach analizy klinicznej dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Polivy® (POL, polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
-

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

3. Problem zdrowotny – chłoniak rozlany z dużych komórek B

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [ChPL Polivy®].

Lek Polivy® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10³: C83, C85.7)*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy z nawrotowym/ opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL;

³ Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

- stan ogólny według ECOG⁴ 0 - 2;
- ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia.

Czas leczenia polatuzumabem wedotyny w ramach *Programu lekowego* określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z *Programu*. Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.

Szczegółowy opis projektu *Programu lekowego* przedstawiono w rozdziale 10.1.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (chłoniak rozlany z dużych komórek B) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej tj. chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, nie-Hodgkina) to grupa układowych chorób nowotworowych, charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub komórek naturalnej cytotoksyczności. Ze względu na morfologiczną i funkcjonalną heterogenność komórek limfoidalnych, a także ze względu na ich obecność w wielu narządach organizmu, chłoniaki nieziarnicze są zróżnicowaną histopatologicznie i klinicznie grupą nowotworów [Warzocha 2011].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków niehodgkinowskich. Jest to grupa heterogennych nowotworów układu chłonnego związana z niekontrolowanym podziałem zmienionych nowotworowo dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B występują w każdej grupie wiekowej, ale częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem [Szczeklik 2018, Warzocha 2017, Bielska 2013].

⁴ skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem C83 (chłoniak nieziarniczny rozlany - wielkokomórkowy). Chłoniak rozlany z dużych komórek B może być również klasyfikowany do rozpoznania C85.7 (Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego) [Klasyfikacja ICD-10].

Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne [PUO 2020].

W obecnie obowiązującej klasyfikacji DLBCL według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wyróżnia się następujące jednostki histokliniczne chłoniaków rozlanych z dużych komórek B:

- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLBCL), którego cechuje bardziej agresywny od DLBCL bliżej nieokreślonego (DLBCL NOS) przebieg kliniczny, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku. Jest to postać DLBCL występująca głównie u mężczyzn w średnim wieku;
 - pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL CNS), o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna, jądra). Występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego;
 - pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL-LT), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych lokalizacjach (15%). Stanowi około 4% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry i około 20% chłoniaków B-komórkowych o tej lokalizacji narządowej. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku;
 - EBV+ DLBCL – nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Rozpoznaje się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem. Około 70% przypadków tego chłoniaka przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez;
-

- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem – rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni od DLBCL NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatyczno-komórkowe komórek chłoniakowych przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138;
- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej [PUO 2020, Szczeklik 2018, Warzocha 2017, Bielska 2013].

Dodatkowo wyróżnia się odrębne warianty morfologiczne DLBCL tj. centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny. Wyodrębni także dwie główne podgrupy molekularne DLBCL stwierdzane za pomocą badań metodami biologii molekularnej i różniące się odpowiedzią na stosowane leczenie oraz przebiegiem choroby. Są to DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania, wywodzące się z centroblastów i wykazujące nadekspresję genu BCL6 kodującego represor transkrypcyjny oraz DLBCL z aktywowanych komórek B, pochodzące z plazmoblastów, wykazujące nadekspresję genów regulowanych przez czynnik jądrowy kB [Szczeklik 2018, Bielska 2013].

Jak wskazano w wytycznych PUO chłoniaki z komórek B wysokiego stopnia złośliwości z obecnością translokacji MYC i BCL2 i/lub BCL6 oraz chłoniak z komórek B, nieklasyfikowalny, z cechami pośrednimi między DLBCL a chłoniakiem Burkitta, wymagają odrębnego rozpoznania [PUO 2020].

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Nawrotowy DLBCL oznacza pojawienie się nowych zmian po uzyskaniu odpowiedzi na wcześniej stosowane leczenie, natomiast oporny DLBC stwierdzany jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na wcześniej stosowaną terapię (wg kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie Lugano 2014) [Lech-Marańda 2015].

Jak wskazano powyżej wnioskowana populacja chorych obejmuje chorych którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Według zaleceń

Polskiej Unii Onkologii (PUO) z 2013 roku do przyczyn braku możliwości wykonania chorego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zalicza się m.in. wiek chorego (po osiągnięciu 65 r.ż. chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych), jego niekorzystny stan ogólny lub obecność chorób towarzyszących [PUO 2013].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości DLBCL, jak dotąd, pozostaje niewyjaśniona, ale istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem na DLBCL, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Zwiększoną zachorowalność na DLBCL obserwuje się u osób zatrudnionych w przemyśle gumowym i petrochemicznym, rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także u osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym [Warzocha 2017, Bielska 2013].

Od dawna znany jest także związek epidemiologiczny między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nie-Hodgkina. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią częste powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności, głównie w okresie schyłkowym choroby. Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. Badania populacyjne wskazują także na częstsze zachorowania na DLBCL wśród osób z wirusowym zapaleniem wątroby typu C i czy wyższym wskaźnikiem masy ciała ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) w okresie dorastania [Warzocha 2017, PUO 2020].

Zwiększone ryzyko zachorowania na DLBCL obserwuje się również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów, między innymi serca, nerek i szpiku. Immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych EBV i transformacji w DLBCL, zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej. Niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych naraz, jak na przykład w przebiegu EBV+ DLBCL bliżej nieokreślonym, w którym niewydolność starzejącego się układu immunologicznego wraz z transformującym oddziaływaniem EBV mogą się przyczynić do powstania tej histoklinicznej postaci choroby. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej poddawano wcześniej chemioterapii, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią, i/lub immunoterapii. Szczególną grupę stanowią chorzy na przewlekłą białaczkę

limfocytową i chłoniaka Hodgkina, u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są towarzyszące zaburzenia immunologiczne [Warzocha 2017].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicy genowych loci dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin [Warzocha 2017].

W 30–40% przypadków DLBCL dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu BCL6, a u 15–30% chorych stwierdza się t(14;18) prowadzącą do zwiększonej ekspresji BCL2. Trzecią pod względem częstości (5–10%) aberracją chromosomalną jest t(8;14), która przebiega ze zwiększoną ekspresją MYC i koreluje z pozawęzłową lokalizacją DLBCL. U kilku procent chorych na DLBCL (5–7%) dochodzi do wystąpienia wymienionych nieprawidłowości jednocześnie. Takie chłoniaki cechuje szczególnie agresywny przebieg kliniczny [Warzocha 2017].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Zgodnie z zaleceniami PUO z 2020 roku wszyscy chorzy na DLBCL powinni mieć ustalone rozpoznanie zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO [PUO 2020].

Objawy typowe dla DLBCL, takie jak limfadenopatia czy powiększenie śledziony i wątroby, mogą towarzyszyć innym chorobom lub zakażeniom, w związku z czym podstawą rozpoznania chłoniaka jest badanie histopatologiczne z oceną immunofenotypową komórek metodami immunohistochemiczną (tkanki) lub cytometrii przepływową (zawiesina komórek) i jego analiza przez doświadczonego patologa [Bielska 2013]. Jeżeli tylko jest możliwe pobranie zajętych tkanek do badania histopatologicznego, to nie powinno się stawiać diagnozy wyłącznie w oparciu o badanie cytologiczne. Panel immunohistochemiczny powinien pozwolić na różnicowanie DLBCL od zmian odczynowych, między innymi dzięki barwieniom na obecność łańcuchów lekkich Ig (kappa i lambda), a także od nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Zalecany panel markerów immunohistochemicznych w diagnostyce DLBCL

powinien obejmować również MYC, IRF4, cyklinę D1 oraz barwienie EBER1 pozwalające na wykrycie obecności EBV [Warzocha 2017].

U każdego chorego z rozpoznaniem chłoniaka należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnej lokalizacji przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, a następnie ustalenia klinicznego zaawansowania choroby i czynników rokowniczych [PUO 2020, Lech-Marańda 2015]. W badaniu podmiotowym chorych na DLBCL szczególną uwagę zwrócić należy na wiek, choroby towarzyszące, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, chemioterapię i radioterapię, zachorowania w rodzinie oraz występowanie objawów ogólnych (gorączkę > 38°C trwającą bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne, i/lub chudnięcie definiowane jako utrata $\geq 10\%$ masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy). Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych (ECOG) oraz węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych [Warzocha 2017].

Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także wytyczne międzynarodowej grupy roboczej z Lugano zaleca się u wszystkich chorych na DLBCL przeprowadzenie badania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawęzłowej. W przypadku braku dostępności PET-CT należy wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym okolic szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Badanie rezonansu magnetycznego w połączeniu z CT mózgowia, oczodołów i zatok jest zalecane u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN lub okolic twarzoczaszki. Diagnostyczną punkcję lędźwiową, z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej, należy wykonać w przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji [PUO 2020].

W przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego zaleca się wykonanie badań endoskopowych wraz z oceną histopatologiczną bioptatów lokalizacji zajętych przez proces chorobowy. Obecnie wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego zaleca się w przypadku negatywnego wyniku lub niemożności przeprowadzenia badania PET-CT [Warzocha 2017].

Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca jest zalecaną metodą pobrania materiału do badań diagnostycznych. W przypadku braku możliwości jej przeprowadzenia zaleca się wykonanie biopsji gruboigłowej. W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatologa, z wykorzystaniem pozostałych parametrów kliniczno-laboratoryjnych w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego [PUO 2020].

Ponadto przy kwalifikacji chorego do leczenia rekomenduje się wykonanie morfologii krwi obwodowej, biochemiczną ocenę parametrów wydolności wątroby i nerek, aktywności dehydrogenazy mleczanowej, proteinogramu i immunoelektroforezy surowicy, wirusologiczną ocenę zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), EBV, wirusowego zapalenia wątroby typu B i C [PUO 2020]. W uzasadnionych klinicznie przypadkach zaleca się wykonanie przezklatkowej echokardiografii serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory lub/i spirometrią, szczególnie u chorych w podeszłym wieku [Warzocha 2017].

Obecnie, w nowych wytycznych, podkreśla się konieczność badania obecności rearanżacji genu MYC metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*, zarówno przy rozpoznaniu, jak i w nawrocie choroby, ze względu na istotnie gorsze rokowanie chorych oraz nową klasyfikację nowotworów układu chłonnego według Światowej Organizacji Zdrowia. W przypadku stwierdzenia translokacji MYC zaleca się również przeprowadzenie badania metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji w kierunku obecności translokacji BCL2 oraz BCL6. Rządziej diagnostykę różnicową DLBCL uzupełnia się o badania molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz różnicowanie trudnych diagnostycznie przypadków zmian chłoniakowych od odczynowych. Poszukiwanie aberracji cytogenetycznych, w tym klasyczną metodą prążkową, metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji i/lub z użyciem badań molekularnych, jest najczęściej wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej [PUO 2020, Warzocha 2017].

W diagnostyce różnicowej DLBCL należy uwzględnić inne nowotwory, infekcje oraz choroby autoimmunizacyjne. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby należy w pierwszej kolejności wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach [Warzocha 2017].

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu DLBCL zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby [PUO 2020].

3.4.1. Ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby

Rozpoznanie histopatologiczne DLBCL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI). Podstawowym narzędziem, od lat używanym do oceny stopnia zaawansowania klinicznego chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina jest klasyfikacja Ann Arbor. W 2013 roku, podczas 12. Międzynarodowej Konferencji Chłoniaków Złośliwych w Lugano, sformułowano modyfikację tej klasyfikacji. W obecnej wersji klasyfikacja ta od 2014 r. funkcjonuje pod nazwą klasyfikacja Lugano [PUO 2020, Lech-Marańda 2015].

Według najnowszych zaleceń PUO ocenę stopnia zaawansowania DLBCL należy przeprowadzić na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor. Stopnie zaawansowania I i II bez zmian masywnych (< 7,5 cm) określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II ze zmianami masywnymi — oznaczający występowanie zmiany o wymiarach co najmniej 7,5 cm lub je przekraczających — oraz III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe. Stan choroby pozawęzłowy określa się jedynie w stopniu I (E), jeżeli występuje zajęcie pojedynczej okolicy pozawęzłowej, bez zajęcia węzłów chłonnych. Symbol „E” dodaje się także w przypadku stopnia zaawansowania zmian węzłowych I lub II, jeśli występuje ograniczone zajęcie tkanek pozawęzłowych przez ciągłość [PUO 2020, Warzocha 2017].

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano.

Tabela 1.
Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana węzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych

II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
Zaawansowany		
II masywny	Stopień II ze zmianą masywną	Nie dotyczy
III	Węzły po obu stronach przepony lub węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

Źródło: opracowano na podstawie publikacji Warzocha 2017

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami z Lugano zaawansowanie chłoniaków fluorodeoksyglukozydowych (w tym DLBCL) ustala się na podstawie badania PET-CT. Trepanobiopsja szpiku kostnego jest wymagana jedynie w przypadkach negatywnego wyniku badania PET-CT lub niemożności jego przeprowadzenia [Warzocha 2017].

3.4.2. Monitorowanie leczenia

W 2014 roku Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w Lugano ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki. Szczegółowo kryteria te opisano w rozdziale 7. Po zakończeniu leczenia chorzy na DLBCL, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego, a także na podstawie badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)) co 3 miesiące w pierwszych 2 latach, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok lub wtedy, gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne. Kontrolne wykonywanie badań PET-CT nie jest wskazane [PUO 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%). Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczając średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych, takich jak stany gorączkowe, poty nocne i

chudnięcie. Ze względu na istotne znaczenie obecności tych objawów należy wykluczyć inne ich przyczyny, między innymi infekcje o różnej etiologii [PUO 2020, Warzocha 2017].

Pozostałe objawy kliniczne zależą od lokalizacji procesu chorobowego. Znaczne i szybkie powiększanie się śledziony lub wątroby może wywołać bóle brzucha. Nacieczenie wątroby może spowodować żółtaczkę. Zajęcie szpiku kostnego (spotykane w ok. 15% przypadków), oprócz zwiększonej leukocytozy, może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością. Rzadziej w takich przypadkach obserwuje się leukopenię [Warzocha 2017].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B mogą się lokalizować w pierścieniu gardłowym Waldeyera i w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, zazwyczaj w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i grubym. Mogą one wywoływać bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności i zespoły złego wchłaniania. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej może także powodować ucisk na żyłę główną dolną, prowadząc do wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych. Duża masa powiększonych węzłów chłonnych śródpiersia może spowodować wystąpienie zespołu żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamie opłucnej. Wysiłek w opłucnej oraz zajęcie płuc mogą być także następstwem nacieku chłoniakowego, zwłaszcza u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała. W przebiegu DLBCL mogą być również zajęte węzły chłonne przestrzeni zaotrzewnowej. Nacieki z tych okolic mogą wnikać do kanału kręgowego, powodując ucisk rdzenia i korzeni nerwowych. Objawy neurologiczne pochodzenia obwodowego mogą być także spowodowane naciekami chłoniakowymi i złamaniami patologicznymi kręgow lub zespołami paranowotworowymi [Warzocha 2017].

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu DLBCL ma zwykle charakter litych nacieków śródmózgowych, do których częściej dochodzi u chorych z upośledzoną odpornością. Znacznie rzadziej występują zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych oraz pierwotne chłoniaki mózgowia mogące obejmować także gałkę oczną u osób immunokompetentnych. Do wtórnego zajęcia OUN predysponują pozawęzłowe lokalizacje DLBCL, do których należą jądra, oczodół, zatoki przynosowe, nerki, nadnercze i kręgosłup. Oprócz wyżej wymienionych lokalizacji nacieki DLBCL można stwierdzić w skórze, gruczołach wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, w sercu wraz z osierdziem, nerkach i nadnerczach, narządach rozrodczych czy gruczołach piersiowych [Warzocha 2017].

Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych [Szczeklik 2018, Warzocha 2017].

Od 1993 roku w praktyce klinicznej w celu prawidłowej stratyfikacji chorych do grup ryzyka niepowodzenia terapeutycznego i optymalizacji chemioterapii stosuje się skalę uwzględniającą niekorzystne czynniki rokownicze u chorych leczonych z powodu DLBCL (IPI). Do czynników tych zalicza się: wiek, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, stadium zaawansowania według klasyfikacji Ann Arbor, liczbę pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka oraz stan ogólny chorego według skali ECOG [Bielska 2013].

W wytycznych PUO z 2020 roku wskazano iż do klinicznych czynników prognostycznych obciążających rokowanie u chorych na DLBCL należą: zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor, wysoki indeks rokowniczy według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI) i duża masa guza (tzw. *choroba bulky*) > 7,5 cm [PUO 2020].

Czynniki prognostyczne w okresie nawrotu obejmują: powtórny IPI dostosowany do wieku (saalPI) oraz nawrót choroby, który wystąpił w ciągu roku od zakończenia leczenia I linii [PUO 2020].

W tabeli poniżej opisano Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B.

Tabela 2.
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat vs > 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs > 1

Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs > normy
<i>Grupy ryzyka</i>	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Pośrednio niskiego	2
Pośrednio wysokiego	3
Wysokiego	≥ 4
IPI dla chorych ≤ 60. r.ż.	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs III/IV
Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs > normy
<i>Grupy ryzyka</i>	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Wysokiego	≥ 2

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Warzocha 2017*

W erze rytuksymabu powstały modyfikacje skali IPI — zrewidowany IPI oraz NCCN-IPI. Zrewidowany indeks IPI potwierdził znaczenie prognostyczne parametrów kliniczno-laboratoryjnych wchodzących w zakres IPI, gdy stosowało się terapię R-CHOP. Ostatnio opublikowany indeks NCCN-IPI wydaje się lepiej dyskryminować grupy chorych niskiego i wysokiego ryzyka, ale nie jest powszechnie stosowany [PUO 2020, Warzocha 2017].

Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji u chorych w stopniu zaawansowania I–II wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich — ponad 85%. W przypadku zaawansowania choroby III–IV stopnia odsetek całkowitych remisji wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich — 50–60%. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60%. Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach jej trwania, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat po zakończeniu leczenia [PUO 2020, Warzocha 2017].

U chorych poniżej 60. roku życia bez obciążających czynników ryzyka ryzyko nawrotu po leczeniu pierwszej linii wynosi około 10%. W przypadku obecności tylko jednego z nich ryzyko wzrasta do 20–30% zależnie od intensywności leczenia początkowego, a w przypadku wysokiego ryzyka nawrót DLBCL dotyczy 25–35% wszystkich leczonych chorych, w tym poddanych wysokodawkowanej chemioterapii i auto-HSCT (autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych). U chorych >60 r.ż. ryzyko nawrotu DLBCL po różnym czasie trwania całkowitej remisji choroby jest wyższe i wynosi około 40% [Warzocha 2017].

Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT możliwa jest do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) wykazuje przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia. U pozostałych chorych jedyną szansą na uzyskanie trwalszych odpowiedzi jest przeprowadzenie przeszczepienia allogenicznego. **U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i auto-HSCT i/lub przeszczepienie allogeniczne nie mogą być przeprowadzone ze względu na podeszły wiek (tj. przekroczenie 65. roku życia), zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy.** Należy zauważyć, że u chorych w podeszłym wieku stosowana intensywność dawki leków jest zwykle mniejsza niż u chorych młodszych, co także wpływa na rokowanie w tej grupie chorych [PUO 2020, Warzocha 2017].

Wskaźnik IPI nie uwzględnia zaburzeń genetycznych — jednego z podstawowych mechanizmów patogenezy DLBCL. U chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB v. ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych białek BCL2, BCL6 i MYC.

Podtyp ABC-DLBCL wykazuje gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego PFS (40% vs 75%). Translokacje genu MYC, stwierdzone za pomocą badania FISH u 5–10% chorych na DLBCL, są związane z gorszym rokowaniem u chorych leczonych za pomocą terapii R-CHOP. Co więcej, niektórzy chorzy wykazują dodatkowe rearanżacje, w tym genów BCL2 i/lub BCL6, których wystąpienie również wiąże się z gorszym rokowaniem i medianą czasu OS nieprzekraczającą roku. Wyniki ostatnich badań wskazują, że znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu MYC. Ponadto u 20–30% chorych na DLBCL dochodzi do nadekspresji białek MYC i BCL2, ocenianych za pomocą IHC, co również ma negatywne znaczenie rokownicze, skutkujące odsetkiem 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nieprzekraczającym 30–40%. Mutacje genu TP53 i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL. Znaczenie predykcyjne i rokownicze pozostałych markerów biologicznych w dobie immunochemioterapii pozostaje kontrowersyjne [PUO 2020].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego (ok. 35%), w tym chłoniaków agresywnych (80%). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią 30–40% chłoniaków nieziarnicznych (chłoniaków nie-Hodgkina) [PUO 2020, Warzocha 2017, Bielska 2013]. W krajach Unii Europejskiej szacuje się częstość występowania DLBCL na 4,54 przypadki na 10 tys. osób co oznacza, iż DLBCL **spełnia kryteria choroby rzadkiej** (zgodnie z definicją choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000 przypadków) [EMA 2020].

Częstość występowania DLBCL wzrasta z wiekiem. Współczynnik zachorowalności na te nowotwory wynosi 2/100 000, 45/100 000 oraz 112/100 000 odpowiednio w grupach wiekowych 20–24 lata, 60–64 lata oraz 80–84 lata [PUO 2020, Warzocha 2017, Bielska 2013]. Ponad 50% chorych na DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [PUO 2013].

Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL przy zastosowaniu I linii leczenia wynosi obecnie około 60%. Pomimo poprawy przeżycia chorych na DLBCL, u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie [PUO 2020]. W krajach Unii Europejskiej szacuje się, że częstość nawrotów wynosi około 1/100 000/rok [ESMO 2015, NICE 2019a]. **Ogółem przyjmuje się, że u chorych na DLBCL nawrót lub oporność po zastosowaniu I linii leczenia dotyczy około 30-40% chorych** [GELTAMO 2018].

Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT możliwa jest do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) wykazuje przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia [Warzocha 2017].

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono w tabeli poniżej liczbę zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych (kod ICD-10: C 83) u osób dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 1999-2017 [KRN].

Tabela 3.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych u osób dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 1999-2017

Rok	Zachorowania		Zgony	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
1999	204	232	150	170
2000	211	269	129	193
2001	248	272	177	184
2002	250	331	142	181
2003	333	404	142	184
2004	449	502	131	176
2005	483	575	145	165
2006	550	616	135	170
2007	624	706	153	227
2008	652	701	220	206
2009	686	699	215	236
2010	747	801	244	254
2011	701	751	272	264
2012	777	859	259	239
2013	746	814	238	278
2014	849	844	234	233
2015	760	798	314	291
2016	672	716	312	312
2017	709	779	270	298

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z KRN

Dane przedstawione powyżej wskazują, iż w kolejnych latach liczba nowozdiagnozowanych przypadków chłoniaków nieziarnicznych rozlanych w Polsce systematycznie wzrasta. Należy pamiętać, że dane przedstawione powyżej dotyczą chłoniaków nieziarnicznych rozlanych ogółem a nie wyłącznie przypadków DLBCL oraz że dane prezentowane przez KRN są często niedoszacowane. Ponadto w związku ze specyfiką choroby (trudności związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko zakwalifikowania chorego do niewłaściwego kodu ICD-10.



[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Společno - ekonomiczne obciążenie chorobą

Jak wskazano w rozdziale 3.2 chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina. **Rozpoznanie choroby nowotworowej oraz cały proces leczenia są ogromnym obciążeniem zarówno psychicznym, jak i fizycznym.** Zdiagnozowanie zagrażającej życiu choroby może wywołać u chorego ostrą reakcję stresową, która w skrajnych przypadkach może się przerodzić w zespół stresu pourazowego lub prowadzić do zaburzeń depresyjnych [Gapik 2004].

Choroba i długotrwały proces leczenia zaburzą normalne funkcjonowanie chorego oraz powodują tymczasowe lub stałe wyłączenie go z pewnych ról społecznych i rezygnację z niektórych form aktywności. Zmiany dotyczą na ogół najważniejszych sfer życia, czyli pracy

zawodowej i życia rodzinnego. Chory musi pogodzić się z tymczasowym lub, w skrajnych przypadkach, stałym ograniczeniem sprawności, a co za tym idzie z potrzebą pomocy i opieki [Gapik 2004].

Do kosztów ponoszonych przez społeczeństwo należą oprócz bezpośrednich związanych z terapią chłoniaka także koszty pośrednie związane ze zmniejszeniem siły roboczej i obciążeniem opiekunów. Opiekunowie chorych stają w obliczu trudności związanych z fizycznym i psychicznym funkcjonowaniem chorych oraz zaburzeń życia rodzinnego i znacznych obciążeń finansowych związanych ze stosowanym leczeniem i hospitalizacją. W raporcie przygotowanym w 2015 roku przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia wskazano, że Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) udzielił w 2013 r. świadczeń dla 10 801 chorych z rozpoznaniem C83 (chłoniaki nieziarnicze rozlane). Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej w 2013 roku dla kodu C83 wynosiła 76 362 854 PLN. W przypadku osób ubezpieczonych odnotowano w Rejestrze Zaświadczeń Lekarskich w 2013 r., że chłoniaki nieziarnicze rozlane były powodem 47,7 tys. dni absencji chorobowej, a przeciętna długość absencji chorobowej w roku u chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane wynosiła ogółem 67,84 dni. Chłoniaki nieziarnicze rozlane powodowały absencję chorobową w 35,8% u osób w wieku 50-59 lat, a około 21% stanowili chorzy w wieku 40-49 lat. W 2012 r. wydatki ponoszone m.in. z budżetu państwa oraz ze środków własnych pracodawców na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w przypadku chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane wyniosły 16 401,5 tys. PLN. W ramach tego opłacano koszty związane z wydawaniem rent z tytułu niezdolności do pracy, renty socjalne, świadczenia rehabilitacyjne, koszty absencji chorobowej i rehabilitacji leczniczej [Drapała 2015].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych.



W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na DLBCL, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 7 dokumentów, z czego 6 to wytyczne wydane przez zagraniczne towarzystwa naukowe, a 1 dokument to polskie zalecenia. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2013 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ⁵	Rok wydania	Cel
NCCN	2020 [NCCN 2020]	Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na chłoniaki z komórek B.
PUO	2020 [PUO 2020]	Chłoniaki rozlane z dużych komórek B.
AHS	2019 [AHS 2019]	Zalecenia dotyczące postępowania u chorych na chłoniaki.
ESMO	2018 [ESMO 2018]	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego u osób starszych, u których występują chłoniaki złośliwe.
GELTAMO	2018 [GELTAMO 2018]	Zalecenia dotyczące rozpoznania, oceny stopnia zaawansowania, leczenia i obserwacji chorych z DLBCL.
NICE	2016 [NICE 2016]	NHL – rozpoznanie i sposób postępowania.
ESMO	2015 [ESMO 2015]	DLBCL – rozpoznanie, leczenie i obserwacja chorych.

⁵ AHS – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ESMO – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; GELTAMO – hiszpańska organizacja ds. chłoniaków / autologicznego przeszczepu szpiku kostnego; NICE – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; Polska Unia Onkologii

Leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Zasadniczym jego celem u większości chorych jest uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia, a u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem chorego [PUO 2020].

Jak wskazano w polskich wytycznych PUO z 2020 w przypadku wczesnej postaci DLBCL bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pachy, szyja) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli terapii R-CHOP z uzupełniającą radioterapią w dawce 30 Gy (IB). Alternatywą dla leczenia skojarzonego w przypadku lokalizacji choroby w obszarach predestynowanych do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii może być wyłączna immunochemioterapia 6 cyklami R-CHOP (IA). U osób chorych na wczesną postać DLBCL bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) należy zastosować 6 cykli R-CHOP (IA). U osób chorych na wczesną postać DLBCL ze zmianą masywną należy leczyć tak jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cyklami R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy na obszary *bulky* (IB) [PUO 2020].

W przypadku choroby opornej lub nawrotowej u osób w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia wytyczne PUO zalecają wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Głównym celem leczenia ratunkowego jest zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT. Większość protokołów leczenia II linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid [PUO 2020].

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W najnowszych polskich wytycznych klinicznych wskazano, iż u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, **wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny, zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi całkowitych u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy** [PUO 2020].

Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami [PUO 2020].

Opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne (w tym wytyczne NCCN opublikowane w 2020 roku) w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia **obejmują m.in. następujące schematy chemioterapii** (wymieniono w kolejności alfabetycznej):

- aksikabtagen ciloleucel lub tisagenlecleucel (w III linii leczenia, jeśli nie stosowano uprzednio) – u chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie, nawrót choroby lub progresję choroby;
- bendamustyna ± rytuksymab;
- **bendamustyna ± rytuksymab ± polatuzumab wedotyny** (opcja wskazana w wytycznych PUO 2020 i NCCN 2020);
- brentuksymab wedotyny (postać CD30+);
- CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;
- CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – podanie doustne i dożylnie;
- DA-EPOCH (dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny) ± rytuksymab;
- DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab;
- ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) + rytuksymab – starsi chorzy;
- GDP (gemcytabina, deksametazon, platyna) ± rytuksymab;
- gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab;
- GemOx (oksaliplatyna, gemcytabina) ± rytuksymab;
- (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;
- ibrutynib (DLBCL inny niż GCB);
- ICE (etopozyd, karboplatyną, ifosfamid) ± rytuksymab;
- lenalidomid ± rytuksymab (DLBCL inny niż GCB);
- MEP (mitomycyna C, etopozyd, cisplatyna);

-
- piksantron – w wytycznych ESMO wskazano, że wykazuje obniżoną kardiotoxycywność u chorych stosujących uprzednio inne terapie;
 - rytuksymab;
 - selineksor (w III linii leczenia).

W odnalezionych wytycznych klinicznych w rozpatrywanej populacji docelowej rekomendowane są także: **udział chorego w badaniu klinicznym, paliatywna radioterapia i BSC (najlepsze leczenie wspomagające)**.

Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 5.

Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
NCCN 2020	<p>Nawrotowy/oporny DLBCL – chorzy którzy nie są kandydatami do przeszczepienia (wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej)</p> <p><u>Opcje zalecane u chorych, którzy nie są kandydatami do przeszczepienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym; • terapia II linii: <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna ± rytuksymab [kategoria 2B]; • bendamustyna ± rytuksymab ± polatuzumab wedotyny (u chorych po co najmniej 2 wcześniejszych terapiach); • brentuksymab wedotyny (postać CD30+); • CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – podanie doustne i dożylne; • CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; • DA-EPOCH ± rytuksymab; • GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; • GemOx ± rytuksymab; • gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab [kategoria 3]; • ibrutynib (DLBCL inny niż GCB); • lenalidomid ± rytuksymab (DLBCL inny niż GCB); • rytuksymab. • paliatywna radioterapia; • BSC. <p>U chorych wykazujących całkowitą odpowiedź na leczenie należy prowadzić obserwację tj. badania laboratoryjne i badania stanu zdrowia co 3-6 miesięcy przez 5 lat a następnie raz w roku lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi oraz badania obrazowe tj. tomografię komputerową z kontrastem co 6 miesięcy przez 2 lata po zakończeniu leczenia, a następnie tylko w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p><u>U chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie II linii, nawrót choroby lub progresję choroby zalecane są następujące opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aksikabtagen ciloleucel lub tisagenlecleucel (jeśli nie stosowano uprzednio); • selineksor; • udział w badaniu klinicznym;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> • alternatywna terapia II linii; • paliatywna radioterapia; • BSC.
PUO 2020	<p>Choroba oporna lub nawrotowa</p> <p>U chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Głównym celem leczenia ratunkowego jest zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT. Większość protokołów leczenia II linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid. Zaleca się, aby protokoły leczenia ratunkowego zawierały przeciwciało anti-CD20. Wybór schematu leczenia II linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności, możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia i ponoszonych kosztów leczenia.</p> <p>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny (przeciwciało anti-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym — aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi całkowitych u tak leczonych chorych wynosi około 40%, a mediany PFS i OS odpowiednio 9,5 i 13 miesięcy.</p> <p>Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej. W grupie leczonych nim chorych uzyskano wyższy odsetek remisji oraz wydłużenie mediany PFS i OS o około 3 miesiące w porównaniu z komparatorami.</p> <p>Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe. Tylko nieliczni chorzy wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych. Chorzy, którzy nie uzyskali co najmniej odpowiedzi częściowej, nie powinni być kwalifikowani do allo-HSCT. Nie są znane czynniki kliniczno-laboratoryjne pozwalające określić podgrupę chorych z nawrotem DLBCL wysokiego ryzyka, która odniosłaby szczególną korzyść po allo-HSCT.</p> <p>Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);</p> <p>Niektórzy chorzy z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</p>
AHS 2019	<p>U chorych z nawrotowym DLBCL, nie będących kandydatami do przeszczepienia można zastosować konwencjonalne schematy terapii ratującej m.in. DHAP, ICE, GDP, CEPP lub MEP. Wśród tych opcji, schemat GDP jest preferowany, ponieważ może być podawany w warunkach ambulatoryjnych.</p> <p>U chorych z nawrotowym DLBCL, nie będących kandydatami do przeszczepienia stosuje się także leczenie paliatywne lub radioterapię miejsc pierwotnie zajętych (IFRT) miejsc zajętych chorobowo. Rekomendowany jest także udział chorego w badaniu klinicznym.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>III linia chemioterapii u chorych na nawrotowego DLBCL rzadko jest skuteczna. U niektórych chorych korzystne może być zastosowanie prednizonu w monoterapii lub w skojarzeniu z niską dobową dawką chlorambucylu (0,1 mg/kg/dobę) lub etopozydu 50 mg/dobę, lub w skojarzonej terapii doustnej, takiej jak PEPC (schemat chemioterapii zawierający prednizon, etopozyd, prokarbazynę i cyklofosfamid)</p>
ESMO 2018	<p>U starszych chorych z DLBCL, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, zalecane jest stosowanie schematu R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE (w zmniejszonej dawce), bądź schematu o mniejszej intensywności np. R-GemOx [III B]. Rozważyć można także zastosowanie chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii np. bendamustyny lub piksantronu [II/ C].</p>
GELTAMO 2018	<p>U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL zaleca się powtórzenie biopsji guza przed wdrożeniem II linii leczenia [1B]. Allogeniczne przeszczepienie jest opcją terapeutyczną u chorych wykazujących nawrót choroby po auto-HSCT [1C]. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie są kandydatami do auto-HSCT nie ma ustalonego standardu postępowania. Zaleca się podanie schematów o umiarkowanej/niskiej intensywności tj. R-GemOx lub R-bendamustyna [1B]. Rozważyć należy także udział chorego w badaniu klinicznym lub zastosowanie terapii paliatywnej. Nie ma specyficznych rekomendacji odnośnie zalecanych opcji terapeutycznych w III linii leczenia DLBCL. Jakość dowodów naukowych dla terapii stosowanych w III linii leczenia jest niższa niż w poprzednich liniach. W niektórych przypadkach u chorych można zastosować schematy chemioterapii wielolekowej stosowane w II linii leczenia (stosuje się inny schemat niż ten podany w II linii). U chorych nawrotowych, piksantron wykazywał większą skuteczność względem innych leków stosowanych w monoterapii [1B].</p>
NICE 2016	<p>U chorych w wystarczająco dobrym stanie zdrowia z nawrotowym/opornym DLBCL należy zastosować wielolekową immunochemioterapię ratującą. Należy rozważyć zastosowanie schematu R-GDP, który jest porównywalnie skuteczny jak inne stosowane w praktyce opcje terapeutyczne, ale jest mniej toksyczny. U chorych z chemowrażliwym DLBCL (tj. wykazujących co najmniej odpowiedź częściową) będących w wystarczająco dobrym stanie należy rozważyć zastosowanie allo-SCT w przypadku nawrotu choroby po auto-HSCT lub gdy zbieranie komórek macierzystych nie jest możliwe.</p>
ESMO 2015	<p>Pierwszy nawrót/progresja choroby: u chorych <u>nie kwalifikujących się do przeszczepienia</u> rekomendowane są schematy chemioterapii oparte na platynie i/lub gemcytabinie np. R-GemOx (rytuksymab, oksaliplatyna, gemcytabina) [III, B] lub udział chorego w badaniu klinicznym dla nowych leków. Nowy lek, piksantron, wykazuje obniżoną kardiotoxycyzość i skuteczność u chorych stosujących uprzednio inne terapie [II, C]. Co najmniej drugi nawrót/progresja choroby U chorych <u>nie kwalifikujących się do przeszczepienia</u> rekomendowane jest leczenie paliatywne lub udział chorego w badaniu klinicznym dla nowych leków.</p>

Poziom dowodów i siła rekomendacji

NCCN 2020

Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa

Kategoria 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, jednoznaczny konsensus: interwencja jest właściwa

Kategoria 2B – rekomendacja oparta na dowodach o niższym poziomie jakości, interwencja jest właściwa

Kategoria 3 – rekomendacja oparta na dowodach o dowolnym poziomie jakości, brak jest porozumienia czy interwencja jest właściwa

ESMO 2015/ESMO 2018

Poziom dowodów

I – dowody z co najmniej 1 dużego badania RCT (randomizowane badanie kliniczne) o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub z metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań RCT, bez heterogeniczności

II – dowody na podstawie badań RCT o niewielkiej liczebności lub dużych badań RCT z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub na podstawie metaanalizy tych badań bądź badań o udowodnionej heterogeniczności

III – dowody na podstawie prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody na podstawie retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych

V – dowody na podstawie badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów

Siła zaleceń

A – silne dowody w zakresie oceny skuteczności, znaczna korzyść kliniczna, opcja terapeutyczna silnie rekomendowana

B – silne lub umiarkowane dowody w zakresie oceny skuteczności, ograniczona korzyść kliniczna, opcja terapeutyczna ogólnie rekomendowana

C – niewystarczające dowody w zakresie oceny skuteczności, korzyść kliniczna nie przewyższa zagrożeń, opcjonalna rekomendacja

D – umiarkowane dowody przeciw skuteczności leczenia lub w zakresie zdarzeń niepożądanych, ogólnie opcja nie jest rekomendowana

E – silne dowody wskazujące na brak skuteczności lub na niekorzystny profil bezpieczeństwa, opcja nie jest rekomendowana w żadnym przypadku

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nieziarnicznych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. Rozpoznanie DLBCL jest trudne, gdyż objawy typowe dla DLBCL, takie jak limfadenopatia czy powiększenie śledziony i wątroby, mogą towarzyszyć innym chorobom lub zakażeniom. Ponad to objawy choroby zależą od tego które narządy i tkanki są objęte chorobą. Dlatego też DLBCL często rozpoznawany jest dopiero gdy choroba jest już w zaawansowanym stadium [EMA 2018, Warzocha 2017].

Pomimo iż chłoniaki rozlane z dużych komórek B cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, to DLBCL **pozostaje ciężką i zagrażającą życiu chorobą, w szczególności u chorych nawrotowych lub wykazujących oporność na leczenie**. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL przy zastosowaniu I linii leczenia (głównie schemat R-CHOP) wynosi obecnie około 60%. Pomimo poprawy przeżycia chorych na DLBCL, u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. **Ogółem przyjmuje się, że u chorych na DLBCL nawrót lub oporność po zastosowaniu I linii leczenia dotyczy około 30-40% chorych** [GELTAMO 2018]. Intensywna terapia ratunkowa wspomagana auto-HSCT możliwa jest do przeprowadzenia u nie więcej niż 50% chorych z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) wykazuje przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia [Warzocha 2017].

U chorych, u których intensywne leczenie ratunkowe i przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nie może być przeprowadzone np. ze względu na podeszły wiek chorego (tj. przekroczenie 65. roku życia), zły stan ogólny lub choroby towarzyszące **dostępne**

skuteczne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone i nie ma ustalonego standardu postępowania w tej grupie chorych. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych **jest zdecydowanie niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy** (jak wskazano w wytycznych *AHS 2019* mediana przeżycia u chorych niekwalifikujących się przeszczepienia wynosi **poniżej 6 miesięcy**) [*AHS 2019, Lenz 2018, Warzocha 2017, Crump 2017, Mounier 2013*]. Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej **istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce nowej, skutecznej opcji terapeutycznej o akceptowanym profilu bezpieczeństwa.**

Należy zauważyć iż *Opracowaniu AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych preparatu tisagenlecleucel we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B*, eksperci pytani przez AOTMiT jednoznacznie wskazali iż rokowania w nawrotowym/opornym DLBCL są jednoznacznie złe a przedwczesny zgon jest głównym i najbardziej dotkliwym skutkiem choroby. Podkreślono iż DLBCL jest agresywnym nowotworem powodującym zgon w ciągu kilku miesięcy w wyniku progresji choroby prowadzącej do wyniszczenia nowotworowego, narastającego osłabienia i niewydolności narządowej [*Opracowanie AOTMiT 2020*].

Polatuzumab wedotyny jest pierwszym w swojej klasie koniugatem przeciwciało-lek składającym się ze środka antymitotycznego monometyloaurystatyny E (MMAE) sprzężonej kowalencyjnie z przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko CD79b (rekombinowana humanizowana immunoglobulina G1). **Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B.** Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B – jego ekspresja występuje w ponad 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. Koniugat wiążąc się z mikrotubulami dostarcza lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję

apoptozy. **Uważa się, że ten proces maksymalizuje proces śmierci komórek nowotworowych, potencjalnie minimalizując wpływ na zdrowe komórki [ChPL Polivy®].**

Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych został uznany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) **terapią przełomową** (ang. *Breakthrough Therapy Designation*) i otrzymał **status leku sierocego**. Lek otrzymał także oznaczenie **PRIority MEDicines** i status leku sierocego przyznane przez Europejską Agencję Leków (EMA) [Roche 2018, EMA 2018].

Produkt leczniczy Polivy® finansowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach *Programu lekowego leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85.7)*, **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

5. Interwencja – polatuzumab wedotyny

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący polatuzumabu wedotyny na podstawie *ChPL Polivy®* [ChPL Polivy®].

Produkt leczniczy Polivy® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH.

Lek Polivy® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

16 kwietnia 2018 roku Komisja Europejska przyznała polatuzumabowi wedotyny stosowanemu w leczeniu chorych na DLBCL **status leku sierocego** [EMA 2018]. Status ten został podtrzymany w ocenie przeprowadzonej przez EMA w grudniu 2019 roku [EMA 2020].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Zgodnie z treścią *Programu lekowego leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B* i *ChPL Polivy®*, lek Polivy® stosowany jest w skojarzeniu z bendamustyną i

rytuksymabem. Szczegółowy opis dla bendamustyny i rytuksymabu przedstawiono w rozdziale 6.1.1.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Polivy®

Kod ATC⁶	L01XC37 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe
Działanie leku	Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Częsteczka polatuzumabu wedotyny składa się z MMAE połączonego kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w □ 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Lek Polivy®, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Polivy® zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m ² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m ² pc. w 1. dniu każdego cyklu. Zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl. Jeśli chory nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy® należy zastosować u chorego premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym. Sposób podawania: lek Polivy® jest przeznaczony do podawania dożylnego.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Dostępny w ramach <i>Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10 : C83, C85.7)</i> . Szczegółowy opis projektu <i>Programu lekowego</i> przedstawiono w rozdziale 10.1.
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Polivy® musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorych z chorobami nowotworowymi. Produkt leczniczy Polivy® zawiera składnik cytotoksyczny. Produkt powinien być stosowany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Należy zastosować procedury dotyczące właściwego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i cytotoksycznymi, i ich usuwania.

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia polatuzumabem wedotyny i przez co najmniej 9 miesięcy przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p>Mężczyzn, których partnerki są w wieku rozrodczym, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia polatuzumabem wedotyny i przez co najmniej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p>Mężczyznom leczonym produktem leczniczym Polivy® zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia. Mężczyźni leczeni produktem Polivy nie powinni płodzić dziecka podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® i 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p><u>Produkt leczniczy Polivy® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy® należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U chorych z neutropenią i małopłytkowością stopnia 3. lub stopnia 4. należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania leku Polivy®.</p> <p>Należy monitorować chorych pod kątem takich objawów neuropatii obwodowej jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. U chorych, u których neuropatia obwodowa wystąpi po raz pierwszy lub dojdzie do nasilenia istniejącej neuropatii, może być konieczne opóźnienie podania leku Polivy®, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia lekiem Polivy®.</p> <p>Podczas leczenia lekiem Polivy® chorzy powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, a w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej.</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych pod kątem sugerujących postępującą wieloogniskową encefalopatię (PML), nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy® i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie</p> <p>Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia zespołu rozpadu guza.</p> <p>Przed podaniem leku Polivy® należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować chorych. W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.</p> <p>U chorych należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Polivy® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Polivy®*

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny)⁷ w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>; <https://awmsg.nhs.wales/search-results/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

W wyniku przeszukiwania prowadzonego w lipcu 2020 roku, odnaleziono 1 opublikowaną rekomendację finansową wydaną przez PBAC dotyczącą stosowania produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny) w analizowanym wskazaniu.

Dodatkowo na stronie NICE odnaleziono informację, iż dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, wydanie rekomendacji planowane jest we wrześniu 2020 roku [NICE 2020]. Lek Polivy® (polatuzumab wedotyny) obecnie podlega także ocenie przez SMC. Rekomendacja ma zostać wydana we wrześniu 2020 roku [SMC 2020].

⁷ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

Rekomendacja wydana przez PBAC była negatywna. PBAC nie zalecił włączenia na listę leków refundowanych produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny)⁸ w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W uzasadnieniu wskazano, że PBAC uznał, że wiarygodność przedstawionych danych dotyczących skuteczności klinicznej i szacunkowy współczynnik opłacalności były bardzo niepewne [PBAC 2019].

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁹ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny)¹⁰ w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B. Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

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

Według informacji przedstawionych w rozdziale 4.1 w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do

⁸ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

⁹ W tym również stanowiska

¹⁰ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych **nie ma ustanowionego 1 standardu postępowania**. Zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii wielolekowej. U niektórych chorych rozważyć można także zastosowanie chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii.

Zalecane obecnie są następujące opcje terapeutyczne (wymieniono w kolejności alfabetycznej):

- aksikabtagen ciloleucel lub tisagenlecleucel (w III linii leczenia, jeśli nie stosowano uprzednio) – u chorych wykazujących częściową odpowiedź na leczenie, nawrót choroby lub progresję choroby;
 - bendamustyna ± rytuksymab;
 - **bendamustyna ± rytuksymab ± polatuzumab wedotyny** (opcja wskazana m.in. w wytycznych *PUO 2020* u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT);
 - brentuksymab wedotyny (postać CD30+);
 - CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;
 - CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna) ± rytuksymab – podanie doustne i dożylnie;
 - DA-EPOCH (dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny) ± rytuksymab;
 - DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab;
 - ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) + rytuksymab – starsi chorzy;
 - GDP (gemcytabina, deksametazon, platyna) ± rytuksymab;
 - gemcytabina, winorelbina ± rytuksymab;
 - GemOx (oksaliplatyna, gemcytabina) ± rytuksymab;
 - (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;
 - ibrutynib (DLBCL inny niż GCB);
 - ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) ± rytuksymab;
 - lenalidomid ± rytuksymab (DLBCL inny niż GCB);
 - MEP (mitomycyna C, etopozyd, cisplatyna);
 - piksantron – w wytycznych ESMO wskazano, że wykazuje obniżoną kardiotoxycywność u chorych stosujących uprzednio inne terapie;
-

-
- rytuksymab;
 - selineksor (w III linii leczenia).

W tabeli poniżej wskazano opcje terapeutyczne finansowane w Polsce w leczeniu chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

Tabela 7.

Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B)

Opcja terapeutyczna	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Bendamustyna	<p>W przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:</p> <p>a) oporności na rytuksymab lub</p> <p>b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub</p> <p>c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.</p>
Chlorambucyl	<p>W ramach wykazu C. Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Cisplatyna	
Cyklofosfamid	
Cytarabina	
Dakarbazyna	
Dokсорubicyna	
Dokсорubicyna liposomalna	
Epirubicyna	
Etopozyd	<p>W ramach wykazu C w przypadku: chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Fludarabina	
Gemcytabina	<p>W ramach wykazu C. Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Hydroksykarbamid	
Idarubicyna	

Opcja terapeutyczna	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Ifosfamid	
Karboplatyna	
Kladrybina	
Melfalan	
Merkaptopuryna	
Metotreksat	
Metylprednizolon	W ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt. Metylprednizolon jest wskazany m.in. w skojarzeniu z lekami cytostatycznymi w leczeniu różnych rodzajów białaczek, chłoniaków, szpiczaków oraz raka piersi. W leczeniu skojarzonym z tymi lekami wykazuje działanie przeciwwymiotne [ChPL Metypred®].
Mitoksantron	W ramach wykazu C. Poziom odpłatności: bezpłatny (załącznik C.77.a.)
Pegaspargaza	W ramach wykazu C. Poziom odpłatności: bezpłatny
Piksantron	<p>W ramach Programu lekowego: piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85) – Załącznik B.93</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezziarniczny z limfocytów B (ICD-10 C83, C85); 2) wiek \geq 18 rok życia; 3) stan sprawności według WHO 0-2; 4) udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia); 5) LVEF \geq 45% - ocena metodą ECHO; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli. Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Pleryksafor	W ramach wykazu C.

Opcja terapeutyczna	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	<p>Załącznik C 71: jednorazowa mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych w skojarzeniu z G-CSF (czynniki wzrostu kolonii granulocytów) u chorych w wieku 18 lat i powyżej, u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku gdy:</p> <p>1) aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna, tj. pacjent otrzymał właściwe leczenie mobilizacyjne (G-CSF w dawce $\geq 10 \mu\text{g/kg}$ jeśli stosowany sam lub $\geq 5 \mu\text{g/kg}$ po chemioterapii) a mimo tego maksymalna liczba komórek CD34+ we krwi obwodowej wynosi mniej niż $10/\mu\text{l}$ w dniach 4-6 po rozpoczęciu mobilizacji samym G-CSF lub do 20 dni po chemioterapii i G-CSF lub</p> <p>2) wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem, tj. w przypadku uzyskania plonu komórek CD34+:</p> <p>a) mniej niż $2,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym pojedynczym przeszczepem lub</p> <p>b) mniej niż $4,0 \times 10^6$ komórek CD34+/kg masy ciała przed planowanym przeszczepem tandemowym, przy wykorzystaniu do 4 dawek pleryksaforu.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Prednizon	<p>W ramach wykazu A m.in. we wskazaniu nowotwory złośliwe.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu</p>
Prokarbazyna	<p>Finasowanie w ramach <i>Katalogu refundowanych substancji czynnych - Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP</i> [Zarządzenie Nr 137/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia].</p>
Rytuksymab	
Siarczan bleomycyny	
Tioguanina	<p>W ramach wykazu C. Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Tiotepam	
Winkrystyna	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ*

Biorąc pod uwagę informacje przedstawione w tabeli powyżej, komparatora dla polatuzumabu wedotyny w rozpatrywanej populacji docelowej nie powinien stanowić:

- pleryksafor – lek finansowany jest u chorych u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych.

Spośród pozostałych opcji terapeutycznych wymienianych w odnalezionych wytycznych klinicznych w leczeniu chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych:

- oksaliplatyna w 2018 roku uzyskała pozytywną opinie Rady Przejrzystości odnośnie finansowania we wskazaniach pozarejestacyjnych m.in. w chłoniaku rozlanym z dużych komórek B – DLBCL [AOTMiT 2017]. Obecnie oksaliplatyna nie jest jednak finansowana w Polsce w leczeniu chorych na DLBCL;
- aksikabtagen ciloleucel, tisagenlecleucel¹¹, brentuksymab wedotyny, winorelbina, ibrutynib¹², lenalidomid i mitomycyna C – leki te obecnie nie są finansowane w Polsce w leczeniu DLBCL lub nie są finansowane w Polsce w ramach *Wykazu leków refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [Obwieszczenie MZ].

Opcje te nie mogą zatem stanowić komparatora dla wnioskowanej interwencji.

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

¹¹ W styczniu 2020 roku wydano negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT 2020a]

¹² W marcu 2019 roku ibrutynib otrzymał negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie finansowania ze środków publicznych we wskazaniu: agresywny chłoniak nieziarniczny (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [AOTMiT 2019]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród opcji terapeutycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla polatuzumabu vedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w analizowanej populacji chorych, bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem (najczęściej stosowana opcja terapeutyczna), GDP± rytuksymab, DHAP ± rytuksymab, ICE ± rytuksymab, ESHAP, bendamustyna w monoterapii, CVP, piksantron. **Uznano więc, iż wymienione opcje terapeutyczne powinny stanowić komparator dla analizowanej interwencji** w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

6.1. Opis komparatorów

6.1.1. Bendamustyna i rytuksymab



W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący bendamustyny i rytuksymabu na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych*.

Tabela 8
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Bendamustyna	Rytuksymab
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące Kod ATC: L01A A09	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01X C02
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Data dopuszczenia do obrotu: 05.11.2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Data dopuszczenia do obrotu: 2.06.1998 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration Limited
Działanie leku	Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezmierniczych z komórek B.

Komparator	Bendamustyna	Rytuksymab
Zarejestrowane wskazanie	M.in. chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.	M.in. w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.	Zalecana dawka wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.
Działania niepożądane	Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).	Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza); <ul style="list-style-type: none"> infekcje; zdarzenia sercowo-naczyniowe. Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Finasowanie w ramach: Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m.in. rozlany chłoniak nieziarniczy (w tym w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ol style="list-style-type: none"> oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwskażeń do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii) Poziom odpłatności: bezpłatnie Grupa limitowa: Bendamustyna	Finasowanie w ramach: Programy lekowe B.33.; B.75.; Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m.in. inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego Poziom odpłatności: bezpłatnie Grupa limitowa: Rytuksymab

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Bendamustine Accord®, ChPL MabThera® i Obwieszczenia MZ

6.1.2. Pozostałe stosowane opcje terapeutyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono skrócony opis dotyczący piksantronu i schematów GDP, DHAP, ICE, ESHAP i CVP na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych*.

Komparator	Kod ATC, data dopuszczenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Piksantron	ATC: L01DB11; 10 maja 2012 r. Les Laboratoires Servier	W monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u chorych z opornością na ostatnio stosowane leczenie	Zalecana dawka wynosi 50 mg/m ² pc. piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli	Neutropenia, leukopenia, limfopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, nudności, wymioty, Zmiana zabarwienia skóry, łysienie, przebarwienie moczu, osłabienie	Finasowanie w ramach: Wykaz B Wskazania objęte refundacją: Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (Załącznik B.93.) Poziom odpłatności: bezpłatnie
GDP					
Gemcytabina	ATC: L 01 BC 05; 15.02.2010 r. Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	m.in. w leczeniu chorych z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, w skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu raka	Zwykle w dawce 1000 mg/m ² pc, podawanej w 30 min. infuzji w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia	Najczęściej nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i alkalicznej fosfatazy, białkomocz i krwimocz, duszność	Finasowanie w ramach: Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m.in. rozlany chłoniak nieziarniczy u chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub

Komparator	Kod ATC, data dopuszczenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		pechęrza moczowego, leczenie raka płuc			z opornością na leczenie standardowe Poziom odpłatności: bezpłatnie
Deksametazon	ATC: H 02 AB 02; 20.12.1972 r.; Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	m.in. choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami.	Zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby.	m.in. zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia oka	Finasowanie w ramach: Wykaz A Wskazania objęte refundacją: wszystkie zarejestrowane, nowotwory złośliwe w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt
Cisplatyna	ATC: L 01 XA 01; 24.10.2014 r.; Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Zaawansowany lub przerzutowy: rak jąder, rak jajników; rak pęcherza moczowego, rak głowy i szyi, rak płuc; w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu raka szyjki macicy.	W monoterapii, zalecane są dwa schematy dawkowania: • pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m ² pc. co 3 do 4 tyg.; • 15 do 20 mg/m ² pc. na dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tyg. Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę należy zmniejszyć.	Najczęściej zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka	Finasowanie w ramach: Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m.in. chłoniak nieziarniczy rozlany Poziom odpłatności: ryczałt
DHAP					
Deksametazon	Opisano powyżej				
Cytarabina	ATC: L01B C01; 12.04.2001 r.;	m.in. ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka limfoblastyczna, nacieki	Wielkość dawki oraz schemat dawkowania w fazie indukcji, podtrzymania	Bardzo często m.in. posocznica, zapalenie płuc, niewydolność szpiku, niedokrwistość,	Finasowanie w ramach: Wykaz C

Komparator	Kod ATC, data dopuszczenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	białaczkowe w ośrodkowym układzie nerwowym, złośliwe chłoniaki nieziarnicze.	zależy od przyjętego schematu leczenia.	megaloblastoza, leukopenia, nieprawidłowa czynność wątroby,	Wskazania objęte refundacją: m.in. chłoniak nieziarniczy rozlany Poziom odpłatności: bezpłatnie
Cisplatyna	Opisano powyżej				
ICE					
Ifosfamid	ATC: L 01 AA 06; 03.06.1981 r.; Baxter Polska Sp. z o.o.	Rak jądra, rak jajnika, rak szyjki macicy, rak piersi, rak płuc, mięsaki tkanek miękkich, mięsak Ewinga, chłoniak złośliwy nieziarniczy, ziarnica złośliwa	Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie dla każdego chorego. Dawki, czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników badań laboratoryjnych.	Bardzo często m.in. leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, nudności, wymioty, łysienie, zaburzenia czynności nerek	Finasowanie w ramach: Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m. in. chłoniak nieziarniczy rozlany Poziom odpłatności: bezpłatnie
Karboplatyna	ATC: LO1X A02; 31.12.1999 r.; Pfizer Europe MA EEIG	Zaawansowany rak jajnika, drobnokomórkowy rak płuca.	Zwykle 400 mg/m ² pc. w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylniej trwającej od 15 do 60 min.	Bardzo często m.in. posocznica, małopłytkowość, neutropenia, , zaburzenie ostrości słuchu, nudności, wymioty, niewydolność nerek	Finasowanie w ramach: Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m.in. chłoniak nieziarniczy rozlany Poziom odpłatności: bezpłatnie
Etopozyd	ATC: L01CB01; 03.11.2014 r.	Rak jądra, rak płuc, chłoniak Hodgkina, chłoniak nieziarniczy, ostra białaczka	Zwykle od 50 do 100 mg/m ² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m ² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5.	Bardzo często m.in. anemia, leukopenia, mielosupresja, neutropenia, trombocytopenia, ból	Finasowanie w ramach: Wykaz C Wskazania objęte refundacją: m.in. chłoniak nieziarniczy

Komparator	Kod ATC, data dopuszczenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	szpikowa, ciążowa choroba trofoblastyczna, rak jajnika	co 3 do 4 tyg. w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku lecznej choroby.	brzucha, anoreksja, zaparcia, nudności i wymioty, astenia, złe samopoczucie	rozlany, nowotwór złośliwy wargi, jajnika, jądra i inne nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: bezpłatnie
ESHAP					
Etopozyd	Opisano powyżej				
Metylprednizolon	ATC: H02AB04; 02.10.1996; Pfizer Europe MA EEIG	m. in. choroby endokrynologiczne, reumatyczne, kolagenozy, choroby dermatologiczne, alergiczne, okulistyczne, przewodu pokarmowego, nowotwory (leczenie paliatywne chłoniaków u dorosłych)	Dawka początkowa wynosi od 4 mg do 48 mg na dobę (zależnie od jednostki chorobowej).	m.in. zakażenia, obniżenie nastroju, euforia, zatrzymanie sodu i płynów w organizmie, zaćma, nadciśnienie tętnicze	Finasowanie w ramach: Wykaz A Wskazania objęte refundacją: We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50% lub ryczałt
Cytarabina	Opisano powyżej				
Cisplatyna	Opisano powyżej				
CVP					
Cyklofosfamid	ATC L 01 AA 01; 01.09.1993 r.; Baxter Polska Sp. z o.o.	Białaczka, chłoniak niezłazniczy, chłoniaki złośliwe, złośliwe guzy lite, w leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów	Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta funkcjonowania	Bardzo często m.in. zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, łysienie, gorączka	Finasowanie w ramach: Wykaz A Wskazania objęte refundacją: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/nowotwory złośliwe

Komparator	Kod ATC, data dopuszczenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
			narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi).		<p>Poziom odpłatności: ryczałt/bezplatny do limitu</p> <p>Finasowanie w ramach: Wykaz C</p> <p>Wskazania objęte refundacją: m.in. chłoniak nieziarniczny rozlany, choroba Hodgkinga; wskazania pozarejestracyjne np. choroby autoimmunizacyjne</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Winkrystyna	ATC: L01CA02; 05.11.2008 r.; Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o	m.in. ostra białaczka limfocytowa, chłoniaki nieziarnicze, mięśniakomięsak prążkowy, mięsak Ewinga, nerwiak zarodkowy	Dawkę dobiera się indywidualnie zależnie od stanu klinicznego chorego. Zwykle 1,4 mg/m ² (maksymalnie 2 mg).	Najczęściej: przemijająca trombocytoza, neuropatia obwodowa, nudności, wymioty, zaparcia i ból brzuch i łysienie	<p>Finasowanie w ramach: Wykaz C</p> <p>Wskazania objęte refundacją: m.in. chłoniak nieziarniczny rozlany, nowotwór złośliwy wargi, dziąsła, gruczołów ślinowych</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
Prednizon	ATC: H02AB07; 28.08.1990 r., Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	m.in. choroby układu endokrynnego, choroby alergiczne, kolagenozy, choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego,	Dawkę ustala się indywidualnie zależnie od choroby i odpowiedzi na leczenie. Zwykle 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych,	m.in. twarz księżycowata, otyłość tułowia, retencja sodu z powstawaniem obrzęków, zwiększone wydalanie potasu, zmniejszona tolerancja glukozy, zahamowanie	<p>Finasowanie w ramach: Wykaz A</p> <p>Wskazania objęte refundacją: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji/nowotwory złośliwe;</p>

Komparator	Kod ATC, data dopuszczenia do obrotu, podmiot odpowiedzialny	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie	Najczęstsze działania niepożądane	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		neurologiczne, nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym)	maksymalnie do 250 mg na dobę.	wzrostu dzieci, zaburzenie wydzielania hormonu płciowego, zmiany skórne, atrofia mięśni, osteoporoza, zmiany psychiczne, nadciśnienie tętnicze, zmiany w morfologii krwi	wskazania pozarejestracyjne np. obturacyjne choroby płuc – w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt/bezplatny do limitu

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *ChPL* i *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Zgodnie z zaleceniami PUO z 2020 roku leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Zasadniczym jego celem u większości chorych jest uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia, a u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia [PUO 2020].

Efektywność kliniczną nowych interwencji stosowanych w onkologii, zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych, ocenia się najczęściej, opierając się na takich punktach końcowych, jak czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [Władysiuk 2014].

Metody analizy przeżycia całkowitego pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zaprzestali udziału w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Władysiuk 2014].

PFS jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych i zdefiniowane jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję

choroby lub zgon. Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego, przez co stanowi czasami jedynie zastępczy punkt końcowy [Władysiuk 2014].

Dodatkowo w badaniach onkologicznych przedstawia się niekiedy czas do wystąpienia progresji choroby (TTP), oceniany na podstawie prawdopodobieństwa wystąpienia progresji choroby w poszczególnych momentach okresu obserwacji. Pozostałe oceniane punkty końcowe obejmują m.in. czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i częstość występowania odpowiedzi na leczenie [Władysiuk 2014].

OS jest obiektywny i łatwy do ustalenia, jednak jego wiarygodna ocena wymaga zaangażowania dużych populacji chorych, jest bardzo czasochłonna oraz zaburzana przez procedurę *cross-over* i kolejne linie leczenia po zakończeniu udziału chorego w badaniu. Okazuje się, że w większości badań eksperymentalnych w dziedzinie onkologii wnioskowanie opiera się na punktach końcowych tj. PFS, TTP, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i ORR (całkowity odsetek odpowiedzi). Od połowy ubiegłej dekady obserwuje się coraz więcej rejestracji nowych leków (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie), które dokonały się na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamiennych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Związek pomiędzy przeżyciem całkowitym (OS) a punktami mierzącymi progresję choroby (PFS/TTP) zależy od typu nowotworu, stanu zaawansowania nowotworu oraz linii leczenia [Władysiuk 2014].

W tabeli poniżej omówiono główne punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych.

Tabela 9.
Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
OS	Czas od momentu randomizacji do momentu zgonu chorego	Istotny klinicznie	Łatwo i obiektywnie mierzalny. Precyzja wyników.	Wymaga relatywnie dużej próby w badaniu i długiego okresu obserwacji (w zależności od typu nowotworu i linii leczenia). Trudno mierzalny w przypadku kolejnych linii leczenia lub metodyki <i>cross-over</i> .
PFS	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza lub zgonu chorego (z dowolnej przyczyny)	Surogatowy	Nie wymaga dużej próby. Krótszy okres obserwacji. Brak wpływu metodyki <i>cross-over</i> lub kolejnej linii leczenia. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.	Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego. Ocena PFS nie jest tak obiektywna jak ocena OS, bowiem w wielu przypadkach trudno jednoznacznie zdefiniować progresję, a poza tym stwierdzenie momentu progresji uzależnione jest od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych. W przypadku większości nowotworów, nie potwierdzono istnienia korelacji PFS z OS.
ORR	Suma odpowiedzi częściowej oraz całkowitej zgodnie z kryteriami RECIST ¹³	Surogatowy	Może być oceniany w badaniach bez grupy kontrolnej. Relatywnie mniejsza próba niż w badaniach dotyczących oceny OS. Punkt końcowy bezpośrednio związany ze stosowanym leczeniem.	Ocena zależna od czasu obserwacji.
Czas do wystąpienia progresji choroby	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza	Surogatowy	Mała wielkość próby i krótszy okres obserwacji w porównaniu z OS. Nie jest zaburzony w badaniach typu <i>cross-over</i> .	Brak dowodów w przypadku większości nowotworów na związek pomiędzy TTP i OS. Brak oceny stanu chorego. Częstość oceny zmian wpływa na pomiary.

¹³ kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

			Obiektywna metoda oceny wielkości guza.	
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	Złożony punkt końcowy, definiowany jako czas od momentu randomizacji do zaprzestania leczenia (zgon, progresja, działania niepożądane, inne przyczyny wycofania się chorego z badania)	Surogatowy	Uwzględnia rzeczywisty czas leczenia chorego.	Niezalecany w ocenie skuteczności leczenia, gdyż uwzględnia także czynniki inne niż skuteczność terapii. Czynniki te mogą być zależne np. od protokołu badania.

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Władysiuk 2014*

Według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA w 2017 roku, wskazano iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W badaniu należy udokumentować ORR zgodnie z międzynarodowymi standardami np. kryteriami RECIST lub WHO. W badaniu przedstawione powinny być także dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do wystąpienia progresji choroby, potwierdzonej ORR oraz czasu przeżycia całkowitego [EMA 2017].

W przypadku badań III fazy akceptowalnym pierwszorzędowym punktem końcowym jest OS, PFS, czas przeżycia wolnego od choroby i częstość występowania wyleczeń. Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego zależy od toksyczności ocenianej terapii tj. oczekiwanej długości przeżycia chorych po progresji, dostępnej terapii w kolejnej linii leczenia, częstości występowania ocenianej jednostki chorobowej. Jeśli jako pierwszorzędowy punkt końcowy wskazano PFS, to OS powinien być oceniany jako drugorzędowy punkt końcowy i odwrotnie. Przy odpowiednim uzasadnieniu właściwym pierwszorzędowym punktem końcowym może być także czas do wystąpienia progresji choroby lub czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia. W ramach drugorzędowych punktów końcowych należy przedstawić dane dotyczące ORR i częstości występowania stabilizacji choroby [EMA 2017].

W 2014 roku Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w Lugano ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (fludeoksyglukoza-awidne [FDG-awidne] i FDG-nieawidne) i te kryteria są obecnie obowiązujące u wszystkich chorych. W ocenie efektów leczenia rekomendowane jest badanie pozytonowej tomografii PET-CT lub CT (przy braku dostępności badania PET-CT). Na podstawie klasyfikacji Lugano każdego chorego należy zakwalifikować do jednej z grup: całkowita odpowiedź metaboliczna – dla PET-CT, całkowita odpowiedź – dla CT, częściowa odpowiedź (metaboliczna), brak odpowiedzi metabolicznej – dla PET-CT, stabilna choroba – dla CT, oraz progresywna choroba [PUO 2020, Chojnacki 2016].

Ocena PET-CT jest dokonywana na podstawie 5-punktowej skali wielkości wychwytu FDG (fluorodeoksyglukozy) w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia (tak zwane kryteria Deuille'a). Uzyskanie w badaniu PET od 1 do 3 punktów na zakończenie leczenia określa się mianem całkowitej remisji metabolicznej, która oznacza całkowitą remisję

choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT. Zaleca się by chorzy z wychwytem FDG wyższym niż obserwowany w śródpiersiu byli wnikliwie obserwowani pod kątem progresji. Jeśli w ocenie po zakończonym leczeniu jest obecna choroba resztkowa z wychwytem FDG o wielkości 4 lub 5 punktów, to stwierdza się niepowodzenie leczenia, nawet w przypadku gdy wychwyty jest mniejszy niż w badaniu wyjściowym (częściowa odpowiedź metaboliczna). W przypadku braku zmian wychwyty FDG rozpoznaje się brak odpowiedzi metabolicznej, natomiast w przypadku wzrostu wychwyty lub pojawienia się nowych zmian w stosunku do poprzedniego badania rozpoznaje się progresję metaboliczną choroby. Uzyskanie 4 lub 5 punktów w badaniu PET-CT oznacza niepowodzenie leczenia [Warzocha 2017].

Przeprowadzenie badania PET zaleca się po zakończeniu leczenia. Znaczenie predykcyjne etapowego badania PET nie pozwala na podjęcie decyzji o zmianie terapii, dlatego wykonanie takiego badania nie jest zalecane. Ujemny wynik badania PET po zakończeniu leczenia ma silne negatywne znaczenie predykcyjne, przewidywany odsetek 2-letniego PFS wynosi 90–100%, natomiast pozytywne znaczenie prognostyczne takiego wyniku jest istotnie niższe i wynosi 50–82%. W związku z tym zaleca się przeprowadzenie biopsji zmian PET(+) przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia alternatywnego lub wykonanie powtórnego badania PET po 3 miesiącach w przypadku mniejszego prawdopodobieństwa istnienia zmian resztkowych [PUO 2020].

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie badania PET-CT	Odpowiedź na podstawie badania CT
Całkowita	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ¹ w skali 5-punktowej (5PS) ^{2*} z masą resztkową lub bez niej.	<p>Wszystkie poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych; do ≤ 1,5 cm w LDi (najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany); <ul style="list-style-type: none"> brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szypik kostny	Brak zmian FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC (immunohistochemia)
Częściowa	Rodzaj odpowiedzi	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową.	<p>Wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie o ≥ 50% SPD (suma iloczynów wymiarów prostokątnych mnogich zmian) do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w CT, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm × 5 mm; <ul style="list-style-type: none"> jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 × 0 mm; dla węzłów > 5 mm × 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów.
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony.
	Nowe zmiany	Brak	Brak

	Szpik kostny	Resztkowy wychwyty powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyty odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR (jądrowy rezonans magnetyczny), biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie.	Nie dotyczy
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	Rodzaj odpowiedzi	Brak odpowiedzi metabolicznej	Choroba stabilna
	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w 5PS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym.	Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; niespełnione kryteria choroby progresywnej.
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpik kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową.	Nie dotyczy
Choroba progresywna	Rodzaj odpowiedzi	Progresywna choroba metaboliczna	Choroba progresywna
	Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe. Zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowym, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia.	<p>Konieczne ≥ 1 kryterium PPD (iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany) z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> pojedynczy węzeł/zmiana muszą być nieprawidłowe w zakresie: LDi > 1,5 cm i zwiększył się o $\geq 50\%$ od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi (najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi) o 0,5 cm dla zmian ≤ 2 cm, lub o 1 cm dla zmian > 2 cm; jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony; jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową; <ul style="list-style-type: none"> nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia

	Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
	Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł > 1,5 cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej.
	Szpicz kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne.	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku.

¹Dominujące mierzalne zmiany: ≤6 największych dominujących węzłów chłonnych, mas węzłowych i zmian pozawęzłowych dających się łatwo zmierzyć w dwóch wymiarach. Zaleca się, aby wybrane węzły były zlokalizowane w różnych regionach ciała i, jeśli ma to zastosowanie, powinny obejmować śródpiersie i okolice pozaotrzewnową. Zmiany pozawęzłowe obejmują narządy mięsiste (np. wątrobę, śledzionę, nerki, płuca), przewód pokarmowy, zmiany skórne lub wyczuwalne przy badaniu palpacyjnym. Zmiany niemierzalne: każda zmiana niezakwalifikowana jako mierzalna; może dotyczyć węzłów chłonnych, mas węzłowych lub zmian pozawęzłowych, których nie uznano za dominujące lub mierzalne albo zmian, których nie można zmierzyć w dwóch wymiarach lub monitorować ilościowo, w tym płyn w jamie opłucnej, wodobrzusze, zmiany w kościach, zmiany w oponach mózgowo-rdzeniowych, masy w jamie brzusznej i inne zmiany, które nie mogą być potwierdzone i monitorowane za pomocą badań obrazowych. W obrębie pierścienia Waldeyera lub w lokalizacjach pozawęzłowych (np. w przewodzie pokarmowym, wątrobie, szpiku kostnym) wychwyty FDG może być większy niż w śródpiersiu z pełną odpowiedzią metaboliczną, ale nie powinien być większy niż otaczający wychwyty fizjologiczny (np. w szpiku kostnym wynikający z chemioterapii lub krwiotwórczych czynników wzrostu);

²PET 5PS: 1) bez wychwyty powyżej tła; 2) wychwyty ≤śródpiersia; 3) wychwyty >śródpiersia, ale ≤od wątroby; 4) wychwyty umiarkowanie > od wątroby; 5) wychwyty znacznie wyższy od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka; *przyjmuje się, że wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może przekraczać prawidłowy wychwyty śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach odpowiedź metaboliczną można uznać za całkowitą, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki wychwyty fizjologiczny

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Lech-Marańda 2015*

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach analizy klinicznej dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

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

Według zapisów projektu *Programu lekowego* (szczegółowy opis przedstawiono w Załączniku 10.1) dla polatuzumabu wedotyny zakończenie leczenia w ramach Programu następuje m.in. w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia. Dlatego w ramach *Analizy klinicznej* zostaną przedstawione m.in. dane dotyczące występowania progresji choroby w trakcie leczenia.

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

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

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

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

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

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odjęcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6. [Higgins 2019].

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

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

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

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w populacji dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6 [Higgins 2019].

Przeгляд systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa POL oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<u>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</u> Zgodnie z ChPL Polivy®, zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Lek Polivy®, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem Polivy® zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m ² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m ² pc. w 1. dniu każdego cyklu. <u>Sposób podawania</u> Produkt leczniczy Polivy® wymaga rozpuszczenia i rozcieńczenia przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Produkt Polivy® należy podawać w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy® nie wolno podawać w krótkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.	Inna niż wymieniona.
	Bendamustyna stosowana w skojarzeniu z rytuksymabem (najczęściej stosowana opcja terapeutyczna), GDP± rytuksymab, DHAP ± rytuksymab, ICE ± rytuksymab, ESHAP, bendamustyna w monoterapii, CVP, piksantron.	Niezgodny z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory ¹⁴	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.1.	
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹⁵)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	Niezgodne z założeniami
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.

¹⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

¹⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych

leków¹⁶ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, przeprowadzono międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne II fazy – GO29365. Do badania włączono 80 chorych, którzy otrzymali uprzednio przynajmniej jeden schemat układowej chemioterapii i u których stwierdzono oporność na zastosowane leczenie lub chorobę nawrotową. Chorzy uczestniczący w badaniu nie kwalifikowali się do przeszczepienia lub wykazywali niepowodzenie wcześniejszego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do dwóch grup, otrzymujących POL w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) lub wyłącznie bendamustynę i rytuksymab przez sześć 21-dniowych cykli [Sehn 2019].

Badanie GO29365 najprawdopodobniej będzie mogło stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Polivy® stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do

¹⁶ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85.7)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Polivy® względem zdefiniowanego komparatora wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.* [Rozporządzenia MZ 2021].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, danych od Zamawiającego oraz danych literaturowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany, dostosowany do warunków polskich, model otrzymany od Zamawiającego, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Polivy® stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenia opornego/nawrotowego chłoniaka z dużych komórek B (ICD-10:*

C83, C85.7). Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Polivy® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego*.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych polatuzumabu wedotyny w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt Programu lekowego

LECZENIE OPORNEGO/NAWROTOWEGO CHŁONIAKA Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL) (ICD-10 C 83, C85.7)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1. Kryteria kwalifikacji: Do leczenia kwalifikowani są chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 roku życia; potwierdzony histologicznie chłoniak DLBCL; stan ogólny według ECOG 0 - 2; ≥ 1 wcześniejsza linia leczenia; <p>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> aktywna, ciężka infekcja; stężenie bilirubiny przekraczające 1,5 razy wartość górnej granicy normy dla danego laboratorium; neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia; ciąża; nadwrażliwość na polatuzumab wedotyny i/lub rytuksymab i/lub bendamustynę i/lub białka mysie i/lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów; 	<p>Dawkowanie:</p> <p>Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc., podawany jest w infuzji dożyłnej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.</p> <p>Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>W leczeniu skojarzonym z polatuzumabem wedotyny zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.</p> <p>Modyfikacja dawkowania zgodnie z ChPL polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi); 3) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR); 4) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B i WZW typu C; 5) EKG; 6) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia: Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym; 2) ocena stopnia wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi); 3) EKG;

<p>6) obecność przeciwwskazań do stosowania polatuzumabu wedotyny, rytuksymabu i bendamustyny, które wynikają z Charakterystyk Produktów Leczniczych;</p> <p>3. Określenie czasu leczenia w programie Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Maksymalny czas leczenia wynosi 6 cykli.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na polatuzumab wedotyny i/lub rytuksymab i/lub bendamustynę i/lub białka mysie i/lub którekolwiek substancje pomocnicze preparatów; 2) stwierdzenie nieakceptowalnej toksyczności pomimo zastosowania zaleceń dotyczących modyfikacji dawkowania zgodnie z ChPL polatuzumab wedotyny, rytuksymab i bendamustyna; 3) progresja choroby w trakcie leczenia; 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML); 5) wystąpienie ciężkiego zakażenia; 6) ciąża; 		<p>Odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR) przeprowadzane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby.</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 12.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano	22
Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B	25
Tabela 3. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych u osób dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 1999-2016 ..	29
Tabela 4. Podsumowanie oszacowań liczebności populacji zdefiniowanych w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	30
Tabela 5. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych	37
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Polivy®	45
Tabela 7. Analiza sposobu i poziomu finansowania w Polsce opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B)	51
Tabela 8 Charakterystyka komparatorów	56
Tabela 9. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych	66
Tabela 10. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano	70
Tabela 11. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	76
Tabela 12. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	84

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2018	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie substancji czynnej oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B – DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), chłoniak grudkowy – transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B – Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81), 2018, 1-5
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 23/2019 w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica we wskazaniu: agresywny chłoniak niezrębny (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2019, 1-4
AOTMiT 2019a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia Rady Przejrzystości nr 396/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zmian w programie lekowym B.93 „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85), 2019
AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 17/2020 z dnia 12 marca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Pixuvri (piksantron) we wskazaniu: nawracający i oporny chłoniak o wysokim stopniu złośliwości B-komórkowy (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2020, 1-6
AOTMiT 2020a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, 2020, 1-12
Bielska 2013	Bielska M., Lech-Marańda E., Pastorczak A., Młynarski W., Onkogenne zaburzenia molekularne w podtypach chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, Hematologia 2013, tom 4, nr 4, 333–338
Chojnacki 2016	Chojnacki T., Rzepecki P., Genetyka i leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) w erze leków ukierunkowanych na cele molekularne, Poznań 2016 r., 1-97
ChPL Bendamustine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=32942-c (data dostępu: 2.07.2020 r.)
ChPL Carboplatin Pfizer®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Pfizer® https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwj_eSyhoXnAhWFw6YKHXh9DGIQFjACegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D639-c&usg=AOvVaw1L6KUj9IHzymlHy2U5O-L (data dostępu 2.07.2020 r.)
ChPL Cisplatin Actavis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin Actavis®, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj5u52K_4TnAhU06KYKHwX2BrkQFjAAegQIAxAC&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D33093-c&usg=AOvVaw1vdyhfhwk1SaiffJIGXdVT (data dostępu 2.07.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Cytarabina Alexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cytarabina Alexan®, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwipzeqpglXnAhUQxqYKHdUfCY0QFjACegQIBRAC&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D375-c&usg=AOvVaw1MY6isi7WJ6n2fNq6UWC0U (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&ei=PcceXutLIYKTVg-B44K4BQ&q=prednizon+ChPL+Encorton&oq=prednizon+ChPL+Encorton&gs_l=psy-ab.3..33i160l2.91006.92651..92982...0.2..0.109.708.8j1.....0....1..gws-wiz.....0i71j0i22i30.dV-QZuaaBMo&ved=0ahUKEwir3oqdkoXnAhUVvcQBHYGxAFcQ4dUDCAo&uact=5# (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwj9puOi4XnAhVNcZoKHdThC_MQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D2215-c&usg=AOvVaw0FkRQCxUFzGvEdwECDfleN (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Etopozyd Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etopozyd Accord®, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiykPSGh4XnAhVR6qYKHQC4DBMQFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fpub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl%2FPobieranie.ashx%3Ftype%3D32941-c&usg=AOvVaw0ODp4SH6JiVkhul78csL7y (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Gemcitabine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabine Accord®, https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=23334-c (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Holoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®, https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&ei=1bceXvfOOKbprgTY_6K4CA&q=hologan+CHPL&oq=hologan+CHPL&gs_l=psy-ab.3..0.54402.60468..60777...0.6..0.114.1554.19j1.....0....1..gws-wiz.....0i71j0i13j33i160j0i13j0i131i67j0i67j0i30j0i22i30.m54_1zM_fuw&ved=0ahUKEwi3jfDEg4XnAhWmtIsKHdi_ClcQ4dUDCAo&uact=5# (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx_137895_pl.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®, https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwitwevSiIXnAhV566YKHXqnCVkQFjAAegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fleki.urpl.gov.pl%2Ffiles%2F25_MEDROL_tab_4_16.pdf&usg=AOvVaw00JR-MtM8-F0ICi5vUm8fn (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Metypred®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metypred®, http://leki.urpl.gov.pl/files/Metypred16tabl.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
ChPL Pabi-Dexamethason®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Pabi_Dexamethason_tabl_1mg.pdf (data dostępu 02.07.2020 r.)
ChPL Pixuvri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pixuvri-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 09.04.2021 r.)
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.06.2020 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Vincristine Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®, https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc104817/vincristine-teva-dokument.pdf (data dostępu 02.07.2020 r.)
Crump 2017	Crump M., Neelapu S., Farooq U., i in., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study., <i>Blood</i> 2017; 130: 1800-08
Drapała 2015	Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H. i in., <i>Hematologia Onkologiczna – Aspekty Kliniczne, Ekonomiczne I Systemowe</i> , Warszawa 2015, 1-92
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 22 September 2017, 1-43
EMA 2018	European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. Polatuzumab vedotin for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma, 2018, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2013-public-summary-opinion-orphan-designation-polatuzumab-vedotin-treatment-diffuse-large-b-cell_en.pdf (data dostępu: 02.07.2020 r.)
EMA 2020	European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report, https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/polivy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (data dostępu: 30.06.2020 r.)
Friedberg 2011	Friedberg JW., Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma., <i>Hematology Am Soc Hematol Edu Program</i> 2011; 2011:498-505
Gapik 2004	Gapik L., Kosmala J., Wpływ choroby nowotworowej na sytuację rodzinną i relacje partnerskie pacjentek, <i>Seksuologia Polska</i> 2004, 2, 1, 25–29
Higgins 2019	Higgins J.P.T., Thomas J., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> , Version 6, 2019, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 4.07.2020 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Toml.pdf (data dostępu: 7.07.2020 r.)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, http://onkologia.org.pl/raporty (data dostępu: 01.07.2020 r.)
KRN 2017	Krajowy Rejestr Nowotworów, <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku</i> , Warszawa 2019
Lech-Marańda 2015	Lech-Marańda E., Warzocha K., Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano, <i>Hematologia</i> 2015, tom 6, nr 3, 223–232
Lenz 2018	Lenz G., Rutherford S., Davies A. i in., The Burden of Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): A Systematic Literature Review (SLR) [abstract 2241]. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2018., https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper112878.html (data dostępu: 7.07.2020 r.)
Mounier 2013	Mounier N., El Gnaoui T., Tilly H., i in., Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A Phase II Lymphoma Study Association trial., <i>Haematologica</i> 2013; 98: 1726-31
NICE 2019	National Institute For Health And Care Excellence, Health Technology Appraisal - Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma - Final scope, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10463/documents/final-scope-2 (data dostępu: 6.07.2020 r.)
NICE 2020	National Institute For Health And Care Excellence, Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma

Referencja	Opis bibliograficzny
	[ID1576], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10463 (data dostępu: 01. 07.2020 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
Opracowanie AOTMiT 2020	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kymriah (tisagenlecleucel) we wskazaniu nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B, Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 2020, 1-37
PBAC 2019	PBAC, Polatuzumab vedotin, Powder for injection, 140 mg vial, Polivy; https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/polatuzumab-vedotin-psd-november-2019.docx.pdf (data dostępu: 01. 07.2020 r.)
PUO 2013	Polska Unia Onkologii, Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., 897 - 915
Roche 2018	Roche, Media Release. Longer-term follow-up data demonstrate sustained benefit of polatuzumab vedotin -based treatment in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, 1-4
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sehn 2019	Sehn L., Herrera A., Flowers Ch. i in., Polatuzumab vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, J Clin Oncol 2019, 37, 1-22
SMC 2020	SMC, Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant , https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2282/ (data dostępu: 01. 07.2020 r.)
Szczeklik 2018	Gajewski P. i in., Interna Szczeklika, Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Warzocha 2011	Warzocha K., Lech-Marańda E., Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych, Postępy Nauk Medycznych, t. XXIV, nr 7, 2011
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, Hematologia 2017, tom 8, nr 2, 113–131
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2014, tom 10, nr 3, 138 –145
Zarządzenie Nr 137/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia	Zarządzenie Nr 137/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 października 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1372019dgl,7032.html (data dostępu : 8.07.2020 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2019	Alberta Health Services, Lymphoma, Clinical Practice Guideline Lyhe-002 Version 12, September 2019, 1-152

Referencja	Opis bibliograficzny
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2015, 26 (Supplement 5): v116–v125
ESMO 2018	European Society for Medical Oncology, Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma, Annals of Oncology 29: 544–562, 2018
GELTAMO 2018	González-Barca E., Coronado M., Martín A. i in., Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma, Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 64), pp: 32383-32399
NCCN 2020	National Comprehensive Cancer Network, B-Cell Lymphomas, Version 2. July 2020, 1-301
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management, NICE guideline. Published: 20 July 2016, 1-25
PUO 2020	Polska Unia Onkologii, Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2020 r., 411-438