

**Ibrutynib (Imbruvica®)  
w chłoniaku  
z komórek płaszczka (MCL)**

**Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa 2016

Aktualizacja analiz: Kraków 2020, Warszawa 2022

**Autorzy raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Autorzy pierwszej aktualizacji raportu (z dnia 31. lipca 2020):**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Autorzy drugiej aktualizacji raportu (z dnia 07. kwietnia 2022):**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]  
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z o.o.  
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Ilżecka 24  
02-135 Warszawa  
tel. (22) 237 60 00

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Firma HTA Consulting w czerwcu i lipcu 2020 roku przeprowadziła aktualizację następujących rozdziałów niniejszego dokumentu:

- 2.2. Epidemiologia
- 2.8. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu
- 3. Interwencja – ibrutynib (Imbruvica®)
- 5.1 Dotychczasowe finansowanie w Polsce
- 5.3 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL
- 5.4 Komparator – terapia standardowa
- 6. Efekty zdrowotne
- 7. Rekomendacje agencji HTA
- 8. Problem decyzyjny wg PICO
- 9.3. Ocena wartości dodanej ibrutynibu

W marcu i kwietniu 2022 roku, firma HealthQuest przeprowadziła aktualizację następujących rozdziałów niniejszego dokumentu:

- 1. CEL ANALIZY
- 2. POPULACJA
- 3. INTERWENCJA
- 4. WSKAZANIE REFUNDACYJNE
- 5. KOMPARATORY
- 6. EFEKTY ZDROWOTNE
- 7. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW
- 8. PROBLEM DECYZYJNY WG PICO
- 9.2. Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>7</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>10</b>
<b>CEL ANALIZY</b> .....	<b>12</b>
<b>POPULACJA</b> .....	<b>13</b>
1.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	13
1.2 Etiologia i patogenezą .....	13
1.3 Klasyfikacja.....	16
1.4 Diagnostyka.....	20
1.5 Obraz kliniczny .....	22
1.6 Przebieg naturalny i rokowanie .....	23
1.7 Epidemiologia.....	26
1.8 Leczenie.....	28
1.8.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu 30	
1.9 Praktyka kliniczna terapii MCL w Polsce.....	42
<b>INTERWENCJA – IBRUTYNIB (IMBRUVICA®)</b> .....	<b>48</b>
1.10 Charakterystyka interwencji.....	48
1.10.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	49
1.10.2 Dawkowanie .....	50
1.10.3 Działania niepożądane.....	50
1.10.4 Monitorowanie stosowania technologii.....	53
1.10.5 Kompetencje personelu.....	53
1.11 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka.....	54
1.12 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	56
1.12.1 Warunki refundacji dla ibrutynibu (Imbruvica®).....	58
1.12.2 Uzasadnienie grupy limitowej .....	60
1.12.3 Rekomendacje Agencji HTA.....	60

---

1.12.4	Refundowane technologie medyczne .....	67
<b>WSKAZANIE REFUNDACYJNE.....</b>		<b>71</b>
<b>KOMPARATORY.....</b>		<b>72</b>
1.13	Dotychczasowe finansowanie w Polsce.....	73
1.14	Wybór komparatora zgodnego z istniejącą praktyką i wytycznymi postępowania klinicznego.....	74
1.15	Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL .....	77
1.16	Komparator – terapia standardowa.....	109
<b>EFEKTY ZDROWOTNE .....</b>		<b>114</b>
<b>RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW .....</b>		<b>117</b>
<b>PROBLEM DECYZYJNY WG PICO .....</b>		<b>119</b>
<b>ANEKS .....</b>		<b>121</b>
1.17	Skala sprawności ECOG.....	121
1.18	Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.).....	122
<b>SPIS TABEL .....</b>		<b>123</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>		<b>126</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>		<b>127</b>

## SKRÓTY I AKRONIMY

allo-SCT	allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic stem-cell transplantation</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> )
auto-HSCT	autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> )
BCSH	Brytyjski Komitet do spraw Standardów w Hematologii (ang. <i>The British Committee for Standards in Haematology</i> )
BR	schemat leczenia: bendamustyna i rytuksymab
Btk	kinaza tyrozynowa Brutona
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
CHOP	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMC	schemat leczenia: kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicine Agency</i> )
EMCLN	Europejska Grupa Badawcza MCL (ang. <i>European MCL Network</i> )
EPOCH	schemat leczenia: etopozyd, doksorubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, prednizolon
ESHAP	schemat leczenia: etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society For Medical Oncology</i> )
FC±R	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab
FCM±R	schemat leczenia: fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron ± rytuksymab
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
FMR	schemat leczenia: fludarabina, mitoksantron, rytuksymab
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i> )

---

GLSG	Niemiecka Grupa Badawcza ds. leczenia chłoniaków o niskim stopniu złośliwości (ang. <i>German Low Grade Lymphoma Study Group</i> )
GMR	schemat leczenia: gemcytabina, mitoksantron, rytuksymab
HDT/ASCR	Radykalna terapia (zastosowanie chemioterapii w wysokich dawkach i autologiczny przeszczep komórek) (ang. <i>High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Rescue</i> )
Hyper-CVAD	schemat leczenia: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon
IFN	interferon
Ig	immunoglobulina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
MA	schemat leczenia: metotreksat, cytarabina
MALT	pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue</i> )
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> )
MIPI	wskaźnik rokowniczy dla chorych na MCL (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i> )
MRD	minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal Residual Disease</i> )
NHL	chłoniaki nieziarnicze (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> )
NHS	Narodowy System Ochrony Zdrowia (ang. <i>National Health Service</i> )
NK	komórki naturalnej toksyczności (ang. <i>natural killers</i> )
ORR	całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i> )
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i> )
PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
PCR	schemat leczenia: pentostatyna, cyklofosfamid, rytuksymab
P±DG	schemat leczenia: cisplatyna ± gemcytabina, deksametazon
PEPC	schemat leczenia: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid
PET-CT	tomografia hybrydowa: połączenie pozytonowej tomografii emisyjnej PET z tomografią komputerową CT
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i> )
PLRG	Polska Grupa Badawcza Chłoniaków (ang. <i>Polish Lymphoma Research Group</i> )

PS	stan sprawności (ang. <i>performance status</i> )
PUO	Polska Unia Onkologii
R	rytuksymab
RCh	schemat leczenia: rytuksymab, chlorambucyl
R-CHOP	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
R-CODOX-M	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, chlorowodorek doksorubicyny, wysokie dawki metotreksatu
R-CVP	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
R-DHAP	schemat leczenia: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-HyperCVAD/RMC	schemat leczenia: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon/rytuksymab, metotreksat, cytarabina
REAL	Skorygowana Europejsko-Amerykańska Klasyfikacja Nowotworów Limfoidalnych (ang. <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i> )
R-IVAC	schemat leczenia: rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina
RIC	kondycjonowanie o zredukowanej intensywności (ang. <i>reduced intensity conditioning</i> )
RT	radioterapia
RT-PCR	PCR z odwrotną transkryptazą (ang. <i>reverse transcriptase PCR</i> )
RT-PEPC	schemat leczenia: rytuksymab, talidomid, prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid
SCT	przeszczep komórek macierzystych (ang. <i>stem cell transplantation</i> )
TBI	napromienianie całego ciała (ang. <i>total body irradiation</i> )
UI	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i> )
WBC	liczba krwinek białych
WM	makroglobulinemia Waldenströma (ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i> )



## STRESZCZENIE

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania **ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka.**

**Chłoniak z komórek płaszczka** (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL; ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7) jest nowotworem złośliwym należącym do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). MCL wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym (nieuleczalność) i agresywnym (szybki wzrost), stanowiąc około 6% – 10% wszystkich chłoniaków. **Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie.** Charakterystyczną cechą nowotworu jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych liniach leczenia.

Chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą rzadką (roczny wskaźnik zachorowalności w Europie to 0,45/100 000), sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416). **MCL odpowiada za ok. 5–10% zachorowań na chłoniaki nieziarniczne w Polsce. Według światowych rejestrów nowotworów MCL stanowi 6–10% wszystkich NHL.** Większość chorych na MCL stanowią mężczyźni (proporcja do występowania u kobiet 3-4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Raporcie Agencji, który został opracowany dla preparatu Imbruvica w 2019 roku, w aktualnej, dziesiątej wersji ICD-10, chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną kodem C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postacie chłoniaka nieziarnicznego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma. W wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postacie chłoniaków nieziarnicznych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej.

**Chłoniak z komórek płaszczka jest chorobą, dla której nie ma określonego złotego standardu postępowania.** MCL charakteryzuje się agresywnym, nawracającym przebiegiem. Pomimo wzrostu mediany przeżycia w latach 1995-2016 z 67 do 107 miesięcy, obserwuje się stopniowe skracanie czasu trwania odpowiedzi i przeżycia po kolejnych liniach leczenia. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) po drugiej, trzeciej, czwartej i  $\geq 5$ . linii leczenia wynosi odpowiednio 14, 6,5, 5 i 3,3 miesiąca. **Zwiększona częstość zachorowań przypada na pięćdziesiąte lata życia, a szczyt zachorowań na siódmą dekadę życia.** W związku z tym wiek i choroby współistniejące powodują ograniczenie możliwości zastosowania bardziej agresywnego leczenia.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wybór terapii po nawrocie zależy między innymi od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz schematu stosowanego w ramach pierwszej linii leczenia. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, wśród preferowanych schematów leczenia, wymieniają inhibitory BTK, w tym ibrutinib (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, Pan-London 2020, SITC 2020, Saudi Lymphoma Group 2019, BSH 2018, ESMO 2017) oraz stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (NCCN 2022, DGHO 2021, Saudi Lymphoma Group 2019).

Wśród możliwych do zastosowania schematów leczenia, wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (2022 r.), wymieniają schematy z bendamustyną i rytuksymabem, a także możliwość terapii wenetoklaksem, transplantacji komórek krwiotwórczych oraz rozpoczęcia terapii komórkami CAR-T. Podobne opcje terapeutyczne, w tym schematy z bendamustyną i rytuksymabem oraz przeszczep komórek krwiotwórczych, wymieniane są w najnowszych wytycznych klinicznych opracowanych przez *Alberta Health Services* (2021 r.), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (2021 r.), *Pan-London* (2020 r.) oraz *Society for Immunotherapy of Cancer* (2020 r.).

W analizowanym wskazaniu refundowanych jest 29 substancji czynnych.

[redacted] w nawracającym lub opornym na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka [redacted] nawracającym lub opornym na leczenie MCL [redacted]  
[redacted]

Na podstawie badania ankietowego przeprowadzonego w 7 wybranych klinikach hematologicznych w Polsce (2016 r.) wskazano na bardzo duże zróżnicowanie stosowanych terapii [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

Ibrutinib jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutinib, w programie lekowym B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutinibem (ICD-10: C91.1)”, z poziomem odpłatności bezpłatnie.

Wnioskowane jest objęcie terapii ibrutinibem (Imbruvica®) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, [redacted], w ramach programu lekowego [redacted] za odpłatnością bezpłatnie.

## CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*):

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO.

## POPULACJA

### 1.1 Definicja problemu zdrowotnego

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym (por. Rozdz. 0), populację wnioskowaną stanowić będą pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED]

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) jest nowotworem złośliwym należącym do grupy chłoniaków nieziarnicznych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Jest to grupa nowotworów charakteryzująca się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK).<sup>1</sup>

Chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7) wywodzi się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B i nacieka strefę płaszczka wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. MCL wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym (nieuleczalność) i agresywnym (szybki wzrost), stanowiąc około 6% – 10% wszystkich chłoniaków.<sup>2</sup> W aktualnej, dziesiątej wersji ICD-10, chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1.<sup>3</sup>

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2016 roku, wyróżnia się dwa podtypy chłoniaka z komórek płaszczka:

- postać klasyczna MCL (brak lub nieznaczna mutacja genu *IGHV* oraz zajęcie węzłów chłonnych i innych narządów pozawęzłowych),
- postać bez zajęcia węzłów chłonnych (ang. *leukemic non-nodal MCL*), która odznacza się mutacją w obrębie genu *IGVH* i zajęciem krwi obwodowej, śledziony, szpiku bądź innych narządów pozawęzłowych.<sup>4</sup>

### 1.2 Etiologia i patogeneza

Etiologia chłoniaka z komórek płaszczka nie została w pełni poznana. Obecnie wskazuje się na możliwy związek MCL z infekcjami wirusowymi (wirus Epsteina-Barr, HIV, ludzki wirus T-limfotropowy typu 1, ludzki herpeswirus typu 6), czynnikami środowiskowymi oraz pierwotnym i wtórnym niedoborem odporności.<sup>5</sup> Podobnie jak we wszystkich nowotworach, głównym czynnikiem powodującym rozwój choroby jest uszkodzenie materiału genetycznego.<sup>6</sup>

Patogeneza MCL charakteryzuje się równoczesnym zakłóceniem regulacji cyklu komórkowego oraz zaburzeniami w procesach odpowiedzi na uszkodzenie DNA (Ryc. 1).<sup>7</sup>

Większość pacjentów z MCL ma translokację genów t(11;14)(q13;q32). Translokacja protoonkogenu *CCND1* z chromosomu 11q13 w rejon kodujący IGVH na 14q32 prowadzi do zwiększonej ekspresji cykliny D1. Cyklina D1, poprzez wiązanie się z kinazami zależnymi od cyklin CDK4 i CDK6, powoduje fosforylację kompleksu retinoblastoma 1 (RB1) i tym samym hamuje jego supresorową rolę. Fosforylacja kompleksu retinoblastomy uwalnia czynnik transkrypcyjny (E2F1), co powoduje przejście komórki z fazy G<sub>1</sub> do fazy S w cyklu komórkowym. Zakłócenie kontroli nad późną fazą G<sub>1</sub> i przejście do fazy S wynika również ze zmniejszenia aktywności p27. Mimo kluczowej roli cykliny D1 w patogenezie MCL, do rozwoju choroby niezbędne jest wystąpienie dodatkowych zmian genetycznych wpływających na rozregulowanie mechanizmów naprawczych DNA oraz warunkujących przeżycie komórki. Najczęściej wtórne zmiany dotyczą szlaków INK4a/CDK4/RB1 oraz ARF/MDM2/p53. Mutacje w obrębie genu *ATM* w locus 11q22-23 są obserwowane u około 75% chorych na chłoniaka z komórek płaszczka. Zmiany w obrębie tego genu powodują zaburzenia w zatrzymywaniu cyklu komórkowego przez p53, naprawy DNA oraz apoptozy. W MCL często dochodzi do nadekspresji CDK4/CDK6.<sup>8,9,10</sup>

W MCL bez nadekspresji cykliny D1 zmierzono wysokie poziomy cykliny D2 powiązane z chromosomową translokacją genów *CCND2* oraz genów Ig: t(2;12)(p11;p13), t(12;22)(p13;q21), t(12;14) (p13;q32) oraz dwie translokacje pomiędzy nieznanymi genami powodujące zwiększony poziom cykliny D2. *SOX11* jest czynnikiem transkrypcyjnym, który ulega ekspresji w 90% przypadków MCL. *SOX11* koduje białka, które odgrywają kluczową rolę podczas procesu różnicowania się komórek. Rola *SOX11* podczas rozwoju układu krwionośnego nie jest do końca wyjaśniona, jednak istnieją dowody na to, że gen *SOX11* ma wpływ na rozwój MCL. Ekspresja *SOX11* jest ujemna w chłoniakach z dojrzałych komórek B i T, z wyjątkiem 30% chłoniaków Burkitta, oraz w niektórych białaczkach prolimfocytowych T-komórkowych. *SOX11* został wykryty w kilku przypadkach MCL cyklino D1-ujemnych.<sup>8,11</sup>

W Tab. 1 przedstawiono najczęściej powtarzające się zmiany w genomie chorych na chłoniaka z komórek płaszczka.

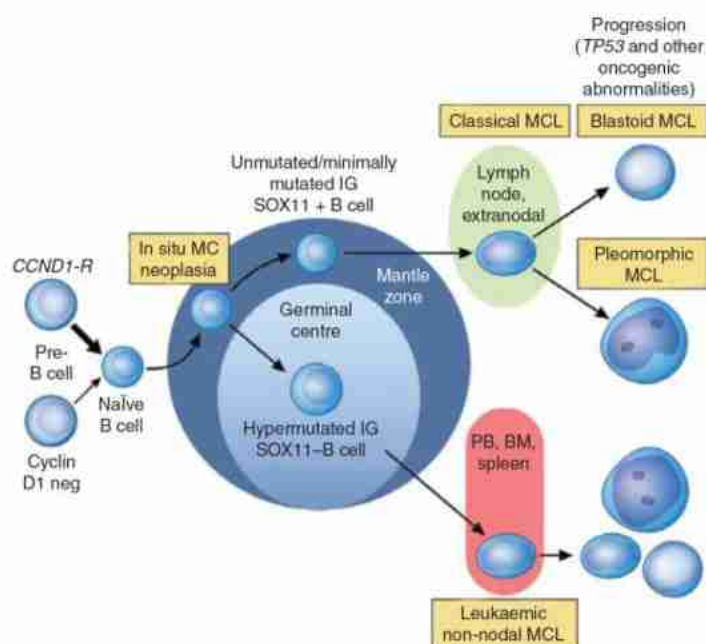
**Tab. 1 Wybrane powtarzające się zmiany genomowe w MCL.<sup>10</sup>**

Gen	Klasa/produkt	Funkcja	Locus	Zmiana
<b>Cykl komórkowy/uszkodzenie DNA</b>				
<i>CCND1</i>	cyklina D1	w formie holoenzymu z CDK4/CDK6 reguluje przejście pomiędzy fazami G <sub>1</sub> /S cyklu komórkowego poprzez fosforylację Rb	11q13	amplifikacja
<i>CDK4</i>	kinazy zależne od cyklin	w połączeniu z cyklinami typu D regulują wczesną fazę G <sub>1</sub>	12q13	amplifikacja
<i>BMI1</i>	onkogen	jako represor transkrypcyjny INK4a/ARF reguluje cykl komórkowy oraz proces starzenia ko-	10p11	amplifikacja

Gen	Klasa/produkt	Funkcja	Locus	Zmiana
		mórki		
<i>MYC</i>	onkogen	indukuje proliferację komórek niezależnie od obecności miogenu; często ulega nadekspresji w nowotworach	8q21	amplifikacja
<i>MDM2</i>	negatywny regulator p53	degradacja p53 w proteasomach	12q13	amplifikacja
<i>RB1</i>	gen supresorowy	wiąże się z czynnikiem transkrypcyjnym E2F1; zapobiega podziałowi komórki przez zatrzymanie cyklu komórkowego	13q14.2	delecja/mutacja
<i>CDKN2C</i>	inhibitor CDK p18	hamuje aktywność CDK/kompleksów cykliny D w fazie G1	1p32	delecja/mutacja
<i>CDKN2A</i>	inhibitor CDK kodujący białka p14 (ARF) i p16 (INK4)	hamuje aktywność CDK/kompleksów cykliny D w fazie G1	9p21	delecja/mutacja
<i>P53</i>	gen supresorowy	indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego, apoptozy oraz starzenia się komórek	17p13	delecja/mutacja
<i>ATM</i>	kinazy białkowe serynowo/ treoninowe z rodziny PI-3K	po uszkodzenia DNA kontroluje przejścia G1/S i G2/M w cyklu komórkowym poprzez kontrole fosforylacji p53, MDM2 i CHK2	11q22	delecja/mutacja
<i>MO-BKL2B</i>	kinazy białkowe	niezbędne dla duplikacji wrzeciona podziałowego oraz regulacji punktu kontrolującego mitozę	9p21.2	delecja/mutacja
<b>Szlaki sygnałowe</b>				
<i>SYK</i>	kinazy tyrozynowe	uczestniczy w sygnalizacji BCR, pośredniczy w aktywacji PKC $\beta$ , NF- $\kappa$ B oraz szlaku PI3K-AKT	9q22	amplifikacja
<i>PIK3CA</i>	PI3K, podjednostka katalityczna $\alpha$ (110 $\alpha$ )	wpływa na przeżycie limfocytów B z uszkodzoną sygnalizacją BCR, aktywacja AKT	3q25	amplifikacja
<i>FAF1</i>	hamuje aktywację NF- $\kappa$ B	hamuje aktywność IKK poprzez wiązanie IKK $\beta$ , zatrzymanie p65 w obrębie cytoplazmy	1p32.3	delecja/mutacja
<i>TNFAIP3</i>	enzym A20, gen supresorowy	hamuje aktywność IKK $\beta$ poprzez zmiany w ubikwitynie	6p23	delecja/mutacja
<b>Apoptoza</b>				
<i>BCL2</i>	kluczowy czynnik antyapoptotyczny	wspomaga przeżycie komórek poprzez maskowanie proapoptotycznych BAX i BAK	18q11-23	amplifikacja
<i>BCL2L11</i>	BIM, BH3-tylko białka	wiąże się z BCL2, BCLXL oraz MCL1, działając jako aktywator apoptozy	2q13	delecja/mutacja
<b>Inne szlaki</b>				

Gen	Klasa/produkt	Funkcja	Locus	Zmiana
<i>PRAME</i>	możliwy antygen nowotworowy	ekspresja w nowotworach litych oraz niektórych nowotworach układu krwionośnego	22q11.22	delecja/mutacja
<i>MAP2</i>	stabilizator mikrotubul	reguluje ruch mikrotubul oraz migrację komórek nowotworowych	2q34	delecja/mutacja
<i>SP100</i>	czynnik transkrypcyjny	zlokalizowany w ciałku jądrowym, koaktywator z HIPK2/p53- pośredniczy w transkrypcji	2q37	delecja/mutacja
<i>MTAP</i>	enzym	metabolizm poliamin, często usuwany wspólnie z p16	9p21.3	delecja/mutacja

Ryc. 1 Molekularna patogeneza chłoniaka z komórek płaszczu.<sup>12</sup>



### 1.3 Klasyfikacja

Podstawą podziału nowotworów układu chłonnego (chłoniaki i białaczki) jest klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2008 roku, która definiuje jednostki histokliniczne z uwzględnieniem cech klinicznych, morfologicznych, immunofenotypowych i genetycznych. Poszczególne podtypy chłoniaków/białaczek charakteryzują się różną epidemiologią, patogenezą, obrazem klinicznym i histopatologicznym oraz rokowaniem.<sup>13</sup>

Stopień dojrzałości komórek jest podstawą podziału chłoniaków na chłoniaki z komórek prekursorowych, wywodzących się z pierwotnych narządów chłonnych (szpik kostny i grasica) oraz chłoniaki z komórek dojrzałych, fizjologicznie znajdujących się w obwodowych narządach chłonnych (węzły chłonne, śledziona, kępki Peyera, MALT).<sup>13</sup>

W klasyfikacji WHO z 2016 roku wyróżnia się następujące główne grupy nowotworów układu chłonnego:

- nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK,
- nowotwory z dojrzałych komórek B,
- nowotwory z dojrzałych komórek T/NK,
- potransplantacyjne choroby limfoproliferacyjne,
- nowotwory z komórek histiocytarnych i dendrytycznych,
- chłoniak Hodgkina.<sup>13</sup>

Nowotwory limfoidalne z komórek prekursorowych B i T/NK oraz nowotwory z dojrzałych komórek B i T/NK zalicza się do chłoniaków nie-Hodgkina (nieziarnicznych). Chłoniak z komórek płaszczka należy do grupy chłoniaków z dojrzałych komórek B.<sup>13</sup>

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Raporcie Agencji, który został opracowany dla preparatu Imbruvica w 2019 roku, w aktualnej, dziesiątej wersji ICD-10, chłoniak z komórek płaszczka znajduje się w kategorii chłoniaków niegrudkowych (ang. *non-follicular*) i jest osobną jednostką opisaną w kodzie C83.1. W wersji polskiej z 2008 r. nie występuje jednak termin „chłoniak z komórek płaszczka”, a w kodzie C83.1 opisany jest chłoniak nieziarniczny rozlany (C83) z małych komórek z wpuklonym jądrem (C83.1). Podobnie, w polskiej wersji klasyfikacji w kodzie C85.7 zawarte są inne, określone postaci chłoniaka nieziarnicznego: złośliwa (siatkowico-śródnabłonkowa i siatkowica) oraz mikroglioma. W wersji oryginalnej WHO z 2016 r. kod C85.7 obejmuje inne, określone postaci chłoniaków nieziarnicznych, lecz ich nie wyszczególnia, jak wersja polska. Można jedynie przypuszczać, że większość przypadków MCL w Polsce jest klasyfikowana do kodu C85.7, ponieważ tylko w przypadku zaklasyfikowania chorego do tego kodu możliwe jest rozliczenie podania rytuksymabu, który jest często stosowany w rozważanej jednostce chorobowej.<sup>14</sup>

Klasyczna postać chłoniaka z komórek płaszczka zbudowana jest z monomorficznej populacji małych i/lub średniej wielkości komórek B z niekształtnym jądrem. Wyróżnia się warianty morfologiczne (klasyczny, z małych komórek, blastoidny i pleomorficzny) oraz architektoniczne (rozlany, guzkowy i strefy płaszczka).<sup>15,54,16</sup> Duże komórki nowotworowe z widocznymi jądrami i obfitą cytoplazmą są nieobecne lub występują bardzo rzadko. Obecność takich komórek w większej ilości powinna nasuwać rozpoznanie różnicowe z innymi nowotworami limfoidalnymi, takimi jak CLL lub FL.<sup>15</sup>

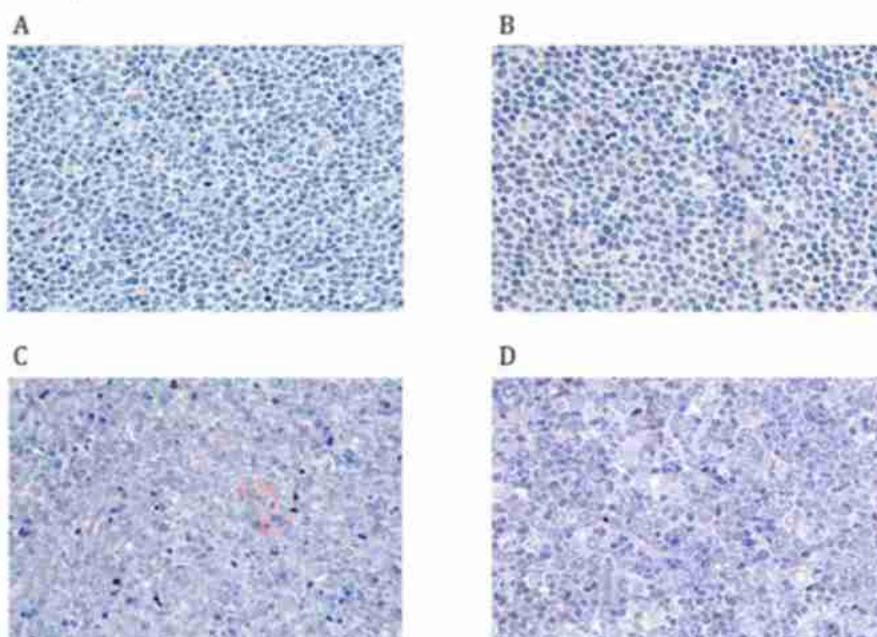
Najważniejsze cechy poszczególnych wariantów morfologicznych MCL (Ryc. 2):

- A. Klasyczny:
  - komórki limfatyczne od małej do średniej wielkości z nieznacznie wyraźnymi jądrami o nieregularnym kształcie, skondensowaną chromatyną, skąpą cytoplazmą,
  - monotonne populacje komórek, rzadko większe komórki nowotworowe.
- B. Z małych komórek:
  - małe, okrągłe limfocyty, z niewielką nieregularnością kształtu jądra, przypominające komórki przewlekłej białaczki limfocytowej/chłoniaka z małych komórek,



- gęsta, zbita w grudki chromatyna.
- C. Blastoidny:
  - pośredniej wielkości blasty, o morfologii pomiędzy centrocytami a centroblastami, naśladujące komórki chłoniaka limfoblastycznego/ostrej białaczki limfoblastycznej,
  - rozproszona chromatyna z zaznaczonym jąderkiem,
  - wysoki indeks mitotyczny, częste "ciałka apoptotyczne".
- D. Pleomorficzny:
  - komórki od średnich do dużych, z segmentowanym lub owalnym jądrem,
  - chromatyna może być zbita w grudki.<sup>16,15</sup>

Ryc. 2 Warianty morfologiczne MCL: A - klasyczny, B - z małych komórek, C - blastoidny, D - pleomorficzny.



Przebieg kliniczny chłoniaków bywa powolny, agresywny i bardzo agresywny.<sup>17</sup> Powolny przebieg obserwuje się u chorych z chorobą zlokalizowaną w obrębie węzłów, jak i z lokalizacją pozawęzłową oraz z chorobą rozsianą, której towarzyszy obecność komórek nowotworowych we krwi krążącej. Agresywnym i bardzo agresywnym chłoniakom towarzyszą często objawy ogólne określane jako objawy B (patrz Tab. 2). Chłoniaki nieziarnicze o „powolnym” przebiegu u chorych bez leczenia odznaczają się długim przeżyciem, natomiast postaci „agresywne” lub „bardzo agresywne” cechuje krótki czas przeżycia (miesiące, tygodnie).<sup>18</sup> Podział na chłoniaki indolentne (powolne) i agresywne występuje w zasadzie u dorosłych chorych. Wśród dzieci najczęściej występują chłoniaki agresywne.

Stadium zaawansowania klinicznego chłoniaka z komórek płaszczka określa się według klasyfikacji Ann Arbor. W 2014 roku uległa ona drobnym modyfikacjom w Lugano (Tab. 2). Klasyfikacja Ann Arbor odpowiada klasyfikacji określanej skrótem TNM (ang. *Tumor, Node, Metastases*) stosowanej w guzach litych, gdzie podstawowe znaczenie ma wielkość

guza (T), zajęcie okolicznych węzłów chłonnych (N) i odległe przerzuty (M). W przypadku chłoniaków w ogóle nie używa się pojęcia przerzut, a jedynie stadium zaawansowania klinicznego, w którym rozróżniamy procesy zlokalizowane (stadium I i II) oraz zaawansowane (stadium III i IV).<sup>19</sup>

**Tab. 2** Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano z 2014 roku.<sup>26</sup>

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa 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
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajęzłymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy
Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną.		

\*Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa.

Chłoniak z komórek płaszczka wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym.<sup>2</sup> W zależności od klasyfikacji, kwalifikowany jest do grupy o przebiegu powolnym lub agresywnym (patrz Tab. 3).<sup>20, 21</sup>

**Tab. 3** Porównanie przynależności MCL do kategorii przebiegu klinicznego w zależności od źródła klasyfikacji.<sup>20,21</sup>

Źródło klasyfikacji	Przynależność MCL
REAL (ang. <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i> ), skorygowana europejsko-amerykańska klasyfikacja nowotworów limfoidalnych	o przebiegu powolnym (nieagresywny)
Zalecenia Polskiej Unii Onkologii	o agresywnym przebiegu
Wytyczne ESMO (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ), Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej	większość MCL to przypadki o agresywnym przebiegu

Źródło klasyfikacji	Przynależność MCL
Wytyczne BCSH (ang. <i>The British Committee for Standards in Haematology</i> ), Brytyjski Komitet do spraw Standardów w Hematologii	o agresywnym przebiegu

## 1.4 Diagnostyka

Diagnostyka chłoniaka z komórek płaszczka polega na rozpoznaniu choroby (diagnostyka patomorfologiczna) oraz ocenie stopnia jej zaawansowania.

Rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka opiera się na badaniu histopatologicznym oraz immunohistochemicznym materiału od chorego (węzeł chłonny lub tkanka poza-węzłowa). Węzeł chłonny powinien być pobrany w całości wraz z torebką. Jeżeli jest możliwość wyboru, należy pobrać węzeł szyjny/nadobojczykowy.<sup>22</sup> W przypadku zmian trudno dostępnych materiał pobrany za pomocą biopsji cienkoigłowej zostaje zbadany przy użyciu cytometrii przepływowej. Należy podkreślić, że punkcja aspiracyjna cienkoigłowa (pobranie cienką igłą komórek z węzła) i badanie cytologiczne (komórek) uzyskanego materiału nie powinny być podstawą rozpoznania chłoniaka, bowiem badanie to nie pozwala na ocenę struktury tkankowej nowotworu, co jest najczęściej niezbędne do sprecyzowania typu chłoniaka. Punkcja cienkoigłowa jest natomiast bardzo przydatna w potwierdzaniu komórek nowotworu przetrwałych po leczeniu i nawrotu chłoniaka.<sup>22</sup>

Rozpoznanie mikroskopowe nie powinno sprawiać trudności i opiera się na stwierdzeniu obecności pojedynczych, charakterystycznych komórek olbrzymich z wielopłatomym, podwójnym jądrem (obraz przypominający sobie oczy), tak zwanych komórek Reed-Sternberga, lub w przypadku pojedynczego jądra – komórek Hodgkina, otoczonych skupiskiem nienowotworowych komórek odczynowych. W większości przypadków zajęte przez chorobę są węzły szyjne (80%) i śródpiersia (>50%), rzadko szpik (5%).<sup>22</sup> Podczas diagnozy można również wykonać cytometrię przepływową krwi obwodowej lub komórek szpiku kostnego.<sup>23</sup> Wykrywalność komórek nowotworowych we krwi obwodowej zależy od czułości metody (w przypadku cytometrii przepływowej wynosi ona ok. 90%).<sup>24</sup> Diagnostyka powinna zawierać badanie immunohistochemiczne w kierunku cykliny D1.<sup>23</sup>

Aberracje chromosomowe można wykryć przy pomocy klasycznej metody prążkowej, metody FISH, badań molekularnych (PCR, RT-PCR) oraz mikromacierzy genowych.<sup>1</sup> Metoda FISH powinna zostać wykonana w interfazie w celu wykazania translokacji t(11;14).<sup>23</sup> Badania immunohistochemiczne mają na celu potwierdzenie obecności antygenów charakterystycznych dla dojrzałego limfocytą B (CD 10-, CD 19+, CD 20+, CD 22+, CD 43+, CD 79a+) i powierzchniowej immunoglobuliny IgM i/lub IgD. Komórki MCL z reguły wykazują ekspresję CD 5 oraz brak ekspresji CD 23 i CD 200.<sup>23</sup>

Najczęściej wykonywane badania cytogenetyczne w chłoniaku z komórek płaszczka to:

- kariotypowanie – barwienie prążkowe, wzrost komórek nowotworowych *in situ*, barwienie komórek w metafazie do uzyskania prążków G (*G-banding*), które po-

zwalają na identyfikację poszczególnych chromosomów i określenie odstępstw od ich prawidłowej liczby oraz struktury. Dzięki analizie prążkowej można jednoznacznie określić w komórkach chłoniaka obecność poszczególnych, diagnostycznie ważnych translokacji;

- metoda FISH – pozwala na detekcję ilościowych i strukturalnych aberracji nie tylko w metafazach, ale też w jądrach interfazowych badanych komórek. Dzięki zastosowaniu sond molekularnych można wykryć różne zmiany. Sonda to oznaczony fluoroforem, znany odcinek DNA, którego długość skorelowana jest z obszarem badanego genu. Sonda posiada zdolność do hybrydyzacji (specyficznego wiązania) z komplementarną sekwencją DNA komórki nowotworowej pacjenta, co pozwala na detekcję badanego obszaru w mikroskopie fluorescencyjnym. Zastosowanie różnych barwników fluorescencyjnych pozwala na równoczesną detekcję kilku obszarów DNA, a uzyskany obraz uwidacznia położenie i wzajemne relacje badanych genów.<sup>25</sup>

Badania obrazowe są podstawową metodą w ocenie stopnia zaawansowania chłoniaków.<sup>23</sup> W celu ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego wykonuje się morfologię z badaniem cytologicznym, trepanobiopsję szpiku (badanie histopatologiczne i mielogram), tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy. Cytometria przepływowa krwi obwodowej oraz szpiku, endoskopia przewodu pokarmowego, badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa) czy płynu mózgowo-rdzeniowego wykonywane są w zależności od występowania wskazań klinicznych. Obecnie nie ma jednoznacznych wskazań do wykonywania pozytonowej tomografii emisyjnej (PET-CT).<sup>25</sup> Badanie PET/CT (tomografia emisyjna pozytonowa z 18-fluorodezoksyglukozą jako znacznikiem sprzężone z komputerowym badaniem tomograficznym) jest zalecane do oceny odpowiedzi na leczenie. Wykonanie tego badania przed leczeniem jest pożądane dla oceny stanu wyjściowego do porównania z badaniem po leczeniu.<sup>22</sup>

Badania obrazowe są podstawową metodą do wykrywania zmian chorobowych, lecz pełne rozpoznanie choroby musi opierać się na badaniu mikroskopowym pobranej tkanki. Badania laboratoryjne krwi powinny zostać rozszerzone o rozmaz krwi obwodowej, natomiast badania biochemiczne o określenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej.<sup>23</sup>

W przypadku występowania objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, kości itp. należy poszerzyć diagnostykę o dodatkowe badania – badanie rezonansu magnetycznego, zdjęcia kostne lub pasaż przewodu pokarmowego.<sup>25</sup>

Przed rozpoczęciem leczenia należy także wykonać badania wirusologiczne krwi w kierunku wirusów wątrobowych (zapalenia wątroby typu B i C) oraz wirusa HIV.<sup>2</sup> Zasadnicze znaczenie dla planowania leczenia ma określenie stanu sprawności, który determinuje możliwość tolerowania leczenia systemowego i ma znaczenie rokownicze.<sup>23</sup>

## 1.5 Obraz kliniczny

Chłoniak z komórek płaszczka zbudowany jest z monomorficznych komórek chłonnych B. Komórki są średniej wielkości z nieregularnym jądrem o charakterystycznych szczelinach (wcięciach). Charakter nacieku jest częściej rozlany niż guzkowy. W typie guzkowym cechą obrazu histopatologicznego są duże grudki rozrodcze. Fizjologicznym odpowiednikiem komórek nowotworowych są komórki strefy płaszczka grudki chłonnej.<sup>45</sup>

Objawy tego nowotworu to: powiększenie węzłów chłonnych i często związany z tym ucisk i uszkodzenie okolicznych narządów, zajęcie przez chłoniaka wątroby i śledziony mogące wywołać ból brzucha oraz uszkodzenie tych narządów, zajęcie szpiku wywołujące jego niewydolność oraz objawy niedokrwistości, małopłytkowości oraz zakażenia w wyniku obniżenia liczby białych krwinek. W fazie białaczkowej może przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową. W postaci pozawęzłowej w przewodzie pokarmowym ma postać mnogiej polipowatości jelit.

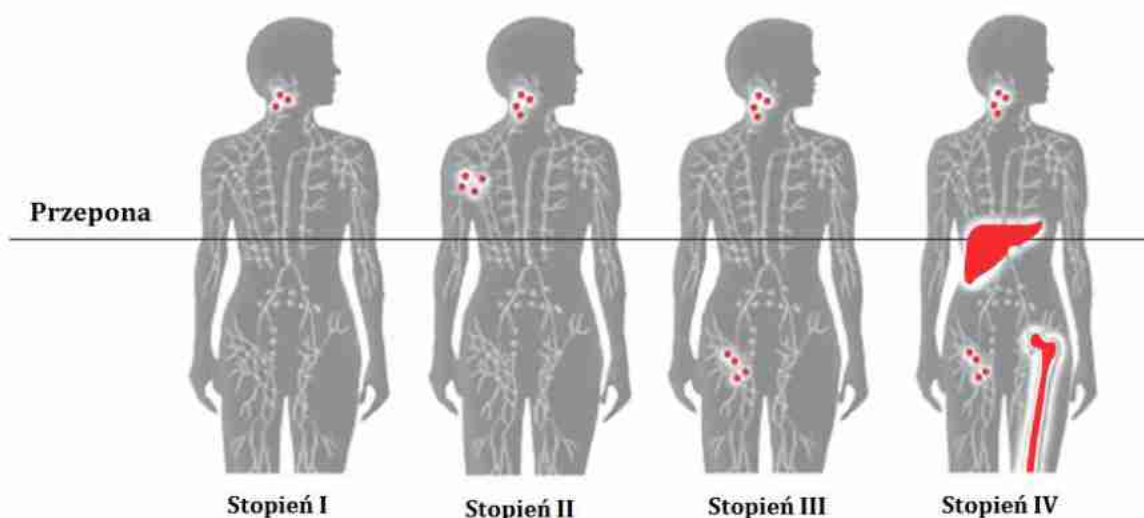
MCL łączy w sobie dwie niekorzystne cechy chłoniaków nie-Hodgkina – nieuleczalność oraz szybki wzrost będący dominującym objawem chłoniaków agresywnych.<sup>25</sup> Chłoniak ten charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie.<sup>2</sup> Charakterystyczną cechą jest występowanie coraz krótszych okresów remisji po kolejnych liniach leczenia.<sup>25</sup>

W chwili rozpoznania, u większości chorych stwierdza się III lub IV stopień zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor (zmodyfikowana w Lugano<sup>26,27</sup> w 2014 r., Ryc. 3) oraz umiejscowienie pozawęzłowe (80% chorych, szczególnie w szpiku i w przewodzie pokarmowym). Stosunkowo często rozpoznawane jest, oprócz zajęcia przewodu pokarmowego (25-60%), także zajęcie śledziony (ok. 50%), w znacznie mniejszym odsetku pierścienia Waldeyer'a (w tym migdałka podniebiennego), wątroby, ślinianek przyusznych, skóry, płuc, piersi, ośrodkowego układu nerwowego lub gałki ocznej i oczodołu.<sup>45,54</sup>

Immunofenotyp limfocytów w chłoniaku z komórek płaszczka jest typowy dla dojrzałych komórek B: CD19+, CD20+, CD79a+ z koekspresją antygenów limfocytów T (CD5+) oraz BCL2 i cykliny D1. Na powierzchni komórek B brak antygenów CD23, CD10 oraz BCL-6. W postaci śledzionowej immunofenotyp: CD5-/CD23+.<sup>23</sup>

Zidentyfikowano odmianę MCL o powolnym i skąpoobjawowym przebiegu (*indolent MCL*), występującą u ok. 15% wszystkich chorych.<sup>2</sup> Charakteryzuje się ona obrazem białaczkowym bez zajęcia śledziony oraz węzłów chłonnych. U chorych nie zaobserwowano ekspresji SOX11. U ponad 70% chorych wykazano wysoki stopień mutacji w genach *IGVH*. Przeżycie chorych z tą odmianą MCL waha się pomiędzy 5 a 12 lat.<sup>23,24</sup>

Ryc. 3 Stopnie zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych.



## 1.6 Przebieg naturalny i rokowanie

Chłoniak z komórek płaszczka charakteryzuje się agresywnym, nawracającym przebiegiem.<sup>8</sup> Na przestrzeni lat 1995-2016, u chorych w wieku < 65 lat, 5-letnie przeżycie całkowite wzrosło z 0,534 do 0,631. Mediana przeżycia całkowitego wzrosła z 67 miesięcy do 107 miesięcy.<sup>28</sup> W badaniu opublikowanym w 2019 r. przez Kumar i wsp. stwierdzono, że całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS) chorych na MCL, u których rozpoznanie postawiono po 2000 roku, wynosi 11,25 lat. Stanowi to znaczny postęp, ponieważ OS pacjentów leczonych przed 1990 r. wynosiło mniej niż 3 lata.<sup>29</sup> Całkowita remisja choroby po terapii konwencjonalnej występuje u 20-80% pacjentów, ale w prawie wszystkich przypadkach następuje nawrót choroby.<sup>8,9</sup> W badaniu Kumar 2019 zaobserwowano stopniowe skracanie się czasu trwania odpowiedzi i przeżycia po kolejnych liniach leczenia. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) po drugiej, trzeciej, czwartej i  $\geq 5$ . linii leczenia wynosiła odpowiednio 14, 6,5, 5 i 3,3 miesiąca.<sup>29</sup> W badaniu przeprowadzonym przez *United Kingdom Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) odnotowano medianę przeżycia po terapii drugiej linii wynoszącą 0,8 roku oraz OS wynoszące 0,6, 0,4 i 0,1 roku odpowiednio po trzeciej, czwartej i piątej linii leczenia.<sup>30</sup> Chorzy młodszy ( $\leq 65$  lat), bez podwyższonej aktywności LDH (dehydrogenazy kwasu mlekowego) i  $\beta 2$ mikroglobuliny, należą do grupy lepiej rokującej.<sup>25</sup>

Czynniki biologiczne oraz kliniczne wpływające na pogorszenie rokowania MCL zostały przedstawione w Tab. 4.<sup>31</sup>

Tab. 4 Czynniki wpływające na rokowanie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka.<sup>31</sup>

Czynnik	Pogorszenie rokowania
biologiczne	

Czynnik	Pogorszenie rokowania
wariant histologiczny	wariant blastoidny
wskaźnik proliferacji komórki nowotworowej	wysoki
delecje/mutacje w genie <i>TP53</i>	inaktywacja p53
wtórne aberracje chromosomowe	dotatkowy materiał w 3q, 12q, 13q utrata materiału w 6q, 9p, 11q, 17p
<b>klinczne</b>	
stan sprawności wg skali ECOG	≥2
wiek	>65–70 lat
poziom dehydrogenazy mleczanowej w osoczu	wysoki
poziom β2mikroglobuliny w osoczu	wysoki
poziom hemoglobiny	<12 g/dl
stadium nowotworu	zaawansowana choroba
zajęcie pozawęzłowe	≥2
zajęcie krwi obwodowej	obecne

Powszechnie w ocenie ryzyka nawrotu choroby wykorzystywany jest wskaźnik rokowniczy MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL został opracowany na podstawie badań GLSG (ang. *German Low Grade Lymphoma Study Group*) i EMCLN (ang. *European MCL Network*). Ustalono 4 niezależne czynniki rokownicze:

- wiek,
- stan sprawności według skali ECOG (aneks 1.17),
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy,
- liczbę leukocytów (ang. *white blood cells*, WBC) we krwi obwodowej.<sup>54,32</sup>

Wskaźnik rokowniczy MIPI oblicza się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{MIPI} = [0,03535 \times \text{wiek (w latach)}] + 0,6978 \text{ (jeżeli ECOG >1)} + [1,367 \times \log_{10}(\text{LDH/górna granica normy})] + [0,9393 \times \log_{10}(\text{liczba WBC w } 10^6)].^{32}$$

Pacjenci z wynikiem MIPI poniżej 5,5 należą do grupy niskiego ryzyka (LR), z wynikiem w przedziale 5,7 - 6,2 do grupy średniego ryzyka (IR), a z wynikiem powyżej 6,2 do grupy z wysokim ryzykiem (HR), z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą odpowiednio: ponad 60 miesięcy (nieosiągnięta), 51 i 29 miesięcy.<sup>54,32</sup> Tab. 5 przedstawia uproszczoną wersję oceny ryzyka za pomocą wskaźnika MIPI.

**Tab. 5** Uproszczona wersja oceny ryzyka za pomocą wskaźnika MIPI.<sup>32</sup>

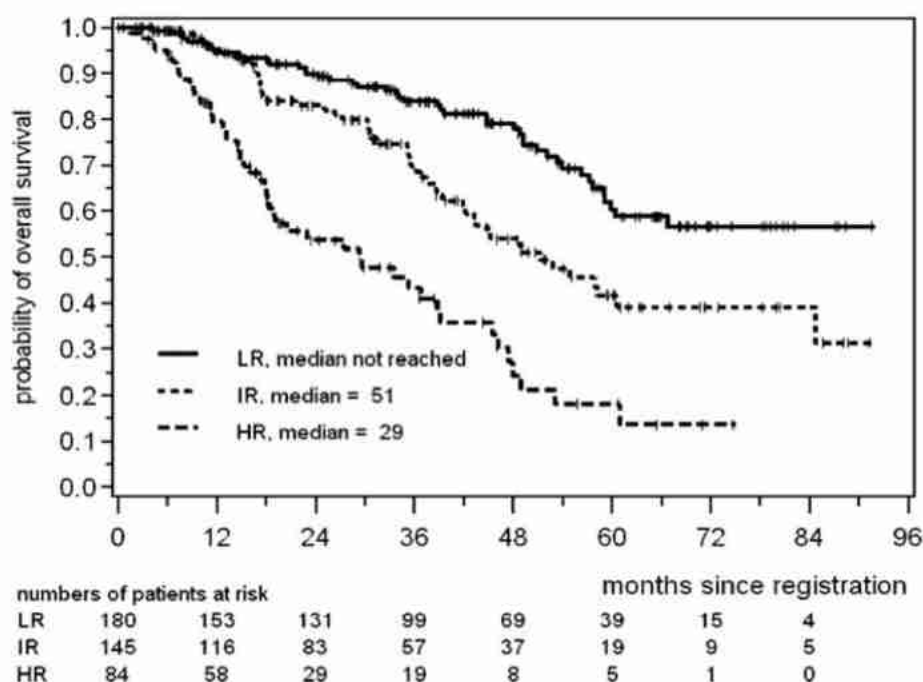
Punktacja	Wiek	Stan sprawności wg ECOG	LDH/górna granica normy (U/l)	Leukocyty (WBC; 10 <sup>9</sup> /l)
0	<50	0-1	<0,67	<6,7

1	50-59	-	0,67-0,99	6,7-9,999
2	60-69	2-4	1,00-1,49	10,0-14,999
3	≥70	-	≥1,5	≥15,0

Suma punktów: 0-3: niskie ryzyko; 4-5: średnie ryzyko; 6-11: wysokie ryzyko.

Projektowane 3-letnie przeżycie wynosi w przypadku wysokiego ryzyka około 40%, pośredniego 70% i niskiego 90% (Ryc. 4).<sup>33</sup> Czas przeżycia chorych jest również bardzo zróżnicowany ze względu na zależność od obrazu klinicznego w konkretnym przypadku oraz od rodzaju leczenia.<sup>23</sup>

Ryc. 4 Przeżycie całkowite w zależności od ryzyka określonego za pomocą wskaźnika MI-PI.



LR - grupa niskiego ryzyka, IR - grupa średniego ryzyka (IR), HR - grupa z wysokim ryzykiem;

Znaczącym patomorfologicznym czynnikiem rokowniczym dla przeżycia całkowitego jest wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych (Ki-67) określany metodą immunohistochemiczną. Jest to najważniejszy czynnik prognostyczny stosowany w rutynowej praktyce klinicznej.<sup>34</sup> Ki-67 jest białkiem związanym z proliferacją komórek, dlatego pomiar Ki-67 dostarcza informacji o tempie wzrostu komórek.<sup>35</sup> Indeks proliferacji Ki-67 to odsetek komórek chłoniaka z komórek płaszczka wykazujących ekspresję Ki-67.<sup>36</sup> Wykazano, że każdy wzrost liczebności komórek Ki-67 o 10% wiąże się ze wzrostem wskaźnika ryzyka względnego o 1,27 ( $p < 0,001$ ).<sup>37,38</sup>

Tab. 6 Wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych (Ki-67).<sup>36</sup>

Wskaźnik proliferacji Ki-67 (%)	Mediana przeżycia (miesiące)
<10	42
10-40	30



>40	15
-----	----

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się zaawansowany stan choroby, występowanie zmiany masywnej, objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny. Analiza profilów ekspresji genów może stać się kolejnym narzędziem w prognozowaniu przebiegu choroby.<sup>23</sup>

Obiecującą metodą prognozowania przebiegu choroby jest ocena remisji molekularnej na podstawie badania tzw. minimalnej choroby resztkowej (MRD) we krwi obwodowej lub szpiku, przeprowadzona w trakcie lub po zakończeniu leczenia.<sup>54</sup> Molekularne monitorowanie choroby resztkowej poprzez ilościowy PCR jest szeroko stosowanym narzędziem do oceny pozostałości krążących komórek chłoniaka, z dużym wpływem na rokowanie. Ocenę MRD przeprowadza się przy użyciu cytometrii przepływowej.<sup>39</sup>

## 1.7 Epidemiologia

Nowotwory układu chłonnego – chłoniaki złośliwe – to grupa chorób obejmująca ziarnicę złośliwą, szpiczaka plazmocytozy, białaczki limfoidalne oraz chłoniaki nieziarnicze.<sup>40</sup> W 2019 roku w Polsce, szacowana zapadalność na chłoniaki nieziarnicze wynosiła 11/100 tys.<sup>41</sup>

W 2010 roku, zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów, udział chłoniaków nieziarniczych w zachorowaniach na nowotwory w Polsce wynosi ok. 2% u obu płci.<sup>42</sup> W 2019 roku zarejestrowano 3311 zachorowań na chłoniaki nieziarnicze.<sup>50</sup>

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, ICD-10: C82-85) diagnozuje się rocznie na świecie u ponad 500 000 osób<sup>43</sup>. Najwyższą zachorowalność (>10,0/100 000) notuje się w Australii i Nowej Zelandii, Ameryce Północnej oraz w Europie Północnej i Zachodniej.<sup>43</sup> W Europie Środkowo-Wschodniej współczynnik zachorowalności utrzymuje się na poziomie  $\geq 5,5/100\ 000$ .<sup>44</sup> Częstość zachorowań na chłoniaki nieziarnicze jest 3-5 razy większa od częstości zachorowań na ziarnicę złośliwą (choroba Hodgkina) i stale rośnie.<sup>45</sup> Szacowana liczba nowych chorych rocznie w Polsce wg danych z Globocan 2020 wynosi 4351, a standaryzowany wskaźnik zapadalności równy jest 6,1/100 000.<sup>46</sup> Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w roku 2019 liczba zachorowań na chłoniaki nieziarnicze (C82-85) wynosiła 3151.<sup>47</sup> Przytaczając dane z Globocan 2020 estymowana 5-letnia chorobowość wśród populacji w Polsce wynosi 13 632 (36,0/100 000).<sup>44</sup>

W Tab. 7 przedstawiono wskaźniki zachorowalności na MCL w Europie oraz Stanach Zjednoczonych.<sup>48,49</sup>

**Tab. 7 Roczny wskaźnik zachorowalności na chłoniaka z komórek płaszczka (wskaźnik standaryzowany wzg. wieku).**<sup>48,49</sup>

	Europa (na 100 000 mieszkańców)	Stany Zjednoczone (na 100 000 mieszkańców)
Ogółem	0,45	0,55

	Europa (na 100 000 mieszkańców)	Stany Zjednoczone (na 100 000 mieszkańców)
Kobiety	0,27	0,34
Mężczyźni	0,67	0,84
<b>Wiek (lata)</b>		
<50	-	0,07
50 - 59	-	0,83
60-69	-	1,96
70-79	-	2,97
≥80	-	2,78

Chłoniaki nieziarnicze stanowią w Polsce u mężczyzn około 1,5% przyczyn zgonów, a u kobiet - 1,7% przyczyn zgonów. W 2019 roku stwierdzono 1798 przypadków zgonu z powodu tego schorzenia.<sup>50</sup> Umieralność z powodu chłoniaków nieziarniczych jest jednak w Polsce niższa niż średnia dla Unii Europejskiej, zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn.<sup>51</sup>

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) jest chorobą rzadką, sklasyfikowaną w rejestrze Orphanet (nr w klasyfikacji Orphanet: ORPHA52416).<sup>52</sup> Odpowiada za ok. 5–10% zachorowań na chłoniaki nieziarnicze w Polsce. Według światowych rejestrów nowotworów MCL stanowi 6–10% wszystkich NHL, według danych KRN Centrum Onkologii do ok. 10%, natomiast według Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków (ang. *Polish Lymphoma Research Group*, PLRG) — do 8% przypadków NHL.<sup>2,54</sup>

Zgodnie z publikacją Jurczak 2019 na MCL zapada w Polsce około 400 osób rocznie.<sup>53</sup>

W poniższej tabeli (Tab. 8) przedstawiono liczbę zachorowań na NHL (zsumowane wartości dla ICD-10 C82-C85) w Polsce na przestrzeni 3 kolejnych lat (2017-2019), które raportuje Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Liczba zachorowań na MCL w Polsce została oszacowana na podstawie założenia, że MCL stanowi od 5 do 10% przypadków NHL.<sup>50</sup> Na podstawie oszacowań opartych na danych KRN liczba zgonów na MCL w Polsce oscyluje w granicach 89-180 przypadków rocznie (Tab. 9). Według szacunków ekspertów klinicznych odsetek chorych z chłoniakiem nawrotowym lub opornym po co najmniej jednej linii leczenia wynosi w Polsce około 75%. Z kolei pacjenci, u których nastąpił nawrót po co najmniej dwóch liniach chemioterapii stanowią od 30% do 50% chorych na MCL.<sup>66</sup>

**Tab. 8** Liczba zachorowań na NHL i MCL w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów.<sup>50</sup>

	2017		2018		2019	
	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*
NHL	3069	0,51-3,11	3107	0,45-3,04	3151	0,48-2,93

	2017		2018		2019	
	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*
(ICD-10 C82-C85)						
MCL**	154-307	bd	155-311	bd	158-315	bd

\*Na 100 tysięcy osób; standaryzacja – populacja Europy.

\*\*Przyjęto założenie, że MCL stanowi od 5% do 10% przypadków NHL.

**Tab. 9 Liczba zgonów na NHL i MCL w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów<sup>50</sup>**

	2017		2018		2019	
	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*	Liczba przypadków	Wskaźnik stand.*
NHL (ICD-10 C82-C85)	1774	0,27-1,63	1782	0,25-1,62	1798	0,25-1,80
MCL**	89-177	bd	89-178	bd	90-180	bd

\*Na 100 tysięcy osób; standaryzacja – populacja Europy.

\*\*Przyjęto założenie, że MCL stanowi od 5% do 10% przypadków NHL.

Większość chorych na MCL stanowią mężczyźni (proporcja do występowania u kobiet 3-4:1), z medianą wieku w chwili rozpoznania wynoszącą 68 lat.<sup>54,52</sup> Zwiększona częstość zachorowań przypada na pięćdziesiąte lata życia, a szczyt zachorowań na siódmą dekadę życia.

## 1.8 Leczenie

Skuteczne leczenie MCL nie jest znane, dlatego chorzy powinni być w miarę możliwości włączani do kontrolowanych badań klinicznych. Dostępne metody leczenia standardowego umożliwiają uzyskanie jedynie przejściowej remisji u znacznej części chorych (początkowa podatność na chemioterapię wielolekową z zastosowaniem rytuksymabu lub bez niego), ale u większości dochodzi do nieuniknionych nawrotów choroby (zwykle w okresie 1-2 lat), a następnie do oporności na leczenie.<sup>23,25</sup>

### I linia leczenia

Wybór leczenia w pierwszej linii jest uzależniony od wieku, stanu biologicznego pacjenta i chorób współistniejących, intencji radykalności podjętej terapii, możliwości zebrania komórek krwiotwórczych i zastosowania chemioterapii w wysokich dawkach z autotransplantacją.<sup>25</sup>

Leczenie pacjentów, którzy nie wykazują objawów choroby polega na regularnej obserwacji oraz wykonywaniu badań obrazowych co 3-6 miesięcy. Strategia "obserwuj i czekaj" może być również stosowana w przypadku pacjentów, u których MCL przebiega bez

zajęcia węzłów chłonnych, stężenie LDH jest prawidłowe, punktacja MIPI jest niska, indeks proliferacji Ki-67 jest niski lub kształt komórek nie jest blastoidalny/pleomorficzny. W przypadku pacjentów z indolentnym MCL, leczenie rozpoczyna się w momencie wystąpienia objawów lub oznak progresji choroby (np. powiększenie węzłów chłonnych).<sup>55</sup> U chorych poniżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności [PS (*performance status*) 0–1], bez poważnych schorzeń współistniejących, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem chemioterapii standardowej wg programu R-CHOP (leki: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednison) stosowanej naprzemiennie z programem chemioterapii zawierającym wysokie dawki leku cytostatycznego – arabinozydu cytozyny, a po uzyskaniu całkowitego lub częściowego wycofania się choroby konsolidacja (utrwalenie wycofania się choroby) z zastosowaniem chemio- lub chemioradioterapii, a następnie przeszczepienie własnych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*).<sup>2</sup> U chorych z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie niekwalifikujących się do auto-HSCT (po intensywnej indukcji) należy rozważyć leczenie podtrzymujące rytuksymabem przez okres 2 lat lub do czasu progresji, nawrotu czy utraty tolerancji.<sup>56</sup>

Stosowanie rytuksymabu wraz z chemioterapią w indukcji remisji powinno być postępowaniem standardowym. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność schematu leczenia zawierającego cytarabinę (R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednison)/R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna)), a także schematu R-Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon)/MA (metotreksat, cytarabina).<sup>57,25</sup>

U chorych powyżej 65. roku życia w dobrym stanie sprawności (PS 0–1), bez przeciwwskazań do stosowania doksorubicyny, optymalnym postępowaniem jest indukcja remisji z zastosowaniem konwencjonalnej immunochemioterapii (R-CHOP) i leczenie podtrzymujące rytuksymabem (1 podanie co 2 miesiące do czasu postępu choroby).<sup>2</sup> W kilku badaniach wykazano, że pacjenci leczeni chemioterapią i rytuksymabem (chemioimmunoterapia) mają wyższy wskaźnik początkowej odpowiedzi na leczenie niż pacjenci leczeni samą chemioterapią. Wykazano, że BR jest równie skuteczny, jeśli nie bardziej skuteczny, niż R-CHOP, przy mniejszej toksyczności. Opcje leczenia u starszych pacjentów z MCL mogą obejmować BR (bendamustynę i rytuksymab), VR-CAP (bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna i prednison) lub rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem.<sup>55</sup>

## II i kolejne linia leczenia

W Tab. 10 zestawiono przegląd wytycznych dotyczących stosowanego leczenia w pierwszym i kolejnych nawrotach MCL, czyli wytycznych odnoszących się do wskazania zawartego we wniosku.

### 1.8.1 Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania klinicznego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) przeszukano bazy medyczne MEDLINE (PubMed), EMBASE i Cochrane oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Uwzględniono jedynie rekomendacje praktyki klinicznej w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenia chłoniaka z komórek płaszczka.

W poniższej tabeli zestawiono aktualne wytyczne i rekomendacje przygotowane przez:

- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* w 2022 roku,<sup>58</sup>
- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)* w 2021 roku,<sup>67</sup>
- *Alberta Health Services (AHS)* w 2021 roku,<sup>70</sup>
- *Pan-London* w 2020 roku,<sup>68</sup>
- *Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)* w 2020 roku,<sup>71</sup>
- *Asian Lymphoma Study Group (ALSG)* w 2020 roku,<sup>72</sup>
- *Saudi Lymphoma Group* w 2019 roku,<sup>73,74</sup>
- *British Society for Haematology (BSH)* z 2018 roku,<sup>59</sup>
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* w 2018 roku,<sup>60</sup>
- Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO) w 2017 roku,<sup>61</sup>
- Polską Unię Onkologii w 2013 roku,<sup>23</sup>
- ekspertów ze Szwajcarii w 2013 roku,<sup>62</sup>
- *British Committee for Standards in Haematology (BCSH)* z 2012 roku,<sup>63</sup>
- ekspertów niemieckich z 2012 roku.<sup>64</sup>

Dziesięć z czternastu odnalezionych wytycznych klinicznych, zostało opublikowanych po rejestracji produktu leczniczego Imbruvica® (lipiec 2014). Pozostałe cztery wytyczne (publikacja przed 2014 r.), w tym wytyczne Polskiej Unii Onkologii, nie odnoszą się w swoich rekomendacja do ibrutynibu.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wybór terapii po nawrocie zależy między innymi od schematu stosowanego w ramach pierwszej linii, stanu zdrowia, stadium choroby oraz wieku i stanu sprawności pacjenta. Leczenie chorych w pierwszym i kolejnych nawrotach MCL ma znaczenie paliatywne, a przy kolejnym nawrocie należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii.<sup>65</sup>

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej, wśród preferowanych schematów leczenia, wymieniają inhibitory BTK, w tym ibrutynib (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, *Pan-London* 2020, SITC 2020, *Saudi Lymphoma Group* 2019, BSH 2018, ESMO 2017) oraz stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (NCCN 2022, DGHO 2021, *Saudi Lymphoma Group* 2019).

Wśród możliwych do zastosowania schematów leczenia, wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (2022 r.), wymieniają schematy z bendamustyną i rytuksymabem, a także możliwość terapii wenetoklaksem, transplantacji komórek krwiotwórczych oraz rozpoczęcia terapii komórkami CAR-T.<sup>69</sup> Podobne opcje terapeutyczne, w tym schematy z bendamustyną i rytuksymabem oraz przeszczep komórek krwiotwórczych, wymieniane są w najnowszych wytycznych klinicznych opracowanych przez *Alberta Health Services* (2021 r.), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (2021 r.), *Pan-London* (2020 r.) oraz *Society for Immunotherapy of Cancer* (2020 r.).<sup>70,67,68,71</sup>

Najnowsze wytyczne *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (2021 r.) wskazują, że szczególnie w nawrotach choroby, które pojawiają się wcześnie, ibrutynib wydaje się być lepszy od ponownego zastosowania chemioterapii.<sup>67</sup> Zgodnie z wytycznymi *Alberta Health Services* (2021 r.) terapia inhibitorami BTK, w tym ibrutynibem, jest uważana za najbardziej obiecującą w leczeniu nawrotowego MCL.<sup>70</sup> Stosowanie ibrutynibu powinno zostać rozważone w drugiej, niż w późniejszych liniach leczenia (*Asian Lymphoma Study Group* 2020).<sup>72</sup> W trakcie pandemii COVID-19, wytyczne opracowane przez *Saudi Lymphoma Group* (2019 r.), zalecają stosowanie nowych, wolnych od chemioterapii inhibitorów BTK, takich jak ibrutynib, co pozwala zminimalizować lub uniknąć wizyt w szpitalu w celu leczenia.<sup>73,74</sup> Wytyczne ESMO 2017 oraz BSH 2018 wskazują, że spośród terapii celowanych najbardziej aktywny lek u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną stanowi ibrutynib.<sup>61,59</sup>

Populacja chorych z opornym i nawracającym MCL podobnie jak populacja chorych nowo zdiagnozowanych jest niejednorodna. Można wyróżnić w niej co najmniej dwie subpopulacje (młodszy, ≤65 r.ż., oraz starsi, >65 r.ż.), które są leczone w zasadniczo odmienny sposób.<sup>66</sup>

Standardem w leczeniu nawrotowym jest rytuksymab oraz, o ile jest możliwa, autotransplantacja.<sup>21</sup>

U młodszych pacjentów, z intencją wyleczenia, najczęściej stosuje się immunochemioterapię (w możliwie wysokich dawkach) zakończoną przeszczepem autogenicznym (lub allogenicznym), radioimmunoterapią i leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu lub wdraża się terapię celowaną. W ramach immunochemioterapii stosowane są schematy z bendamustyną i rytuksymabem, m.in. BR, R-BAC, R-CHOP.<sup>23</sup>

U starszych pacjentów, na ogół po leczeniu schematem R-CHOP, po pierwszym nawrocie stosuje się immunochemioterapię (BR, R-BAC, R-CHOP) oraz terapię celowaną zakończoną autogenicznym przeszczepem, radioimmunoterapią i leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu.<sup>23</sup>

---

W przypadku kolejnego nawrotu po długim czasie remisji choroby można powtórzyć poprzednio stosowany schemat leczenia. Ponadto zastosowanie znajdują nowe leki terapii celowanej: ibrutynib, temsirolimus, bortezomib oraz lenalidomid.<sup>21</sup>

Tab. 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny chłoniak z komórek płaszczka (MCL).

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
<b>Polska</b>			
Polska Unia Onkologii (PUO), 2013 <sup>23,a</sup>	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych; Chłoniak z komórek płaszczka	<p>Leczenie chorych w pierwszym i kolejnych nawrotach ma znaczenie paliatywne.</p> <p>Przy kolejnym nawrocie (drugim i następnych) należy rozważyć celowość kontynuowania chemioterapii ze względu na znikome prawdopodobieństwo uzyskania dłuższej poprawy przy nieuchronnym nasileniu toksyczności.</p> <p><u>Chorzy w wieku poniżej 65 lat:</u></p> <p>U osób w dobrym stanie sprawności może być rozważana konsolidacja auto-HSCT, o ile nie była wykonana uprzednio.</p> <p>W przypadku nawrotu po auto-HSCT opcją terapeutyczną może być allo-HSCT.</p> <p><u>Chorzy w wieku powyżej 65 lat:</u></p> <p>Celem leczenia w przypadku nawrotu powinno być zapewnienie najlepszej możliwej jakości życia.</p> <p>W przypadkach progresji choroby w trakcie leczenia pierwszej linii oraz nawrotu stosuje się programy chemioterapii lub immunochemioterapii zawierające inne leki niż w leczeniu początkowym: DHAP, ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna), Hyper-CVAD, bendamustynę lub nukleozydy purynowe (FC, fludarabina, kladrybina).</p> <p>Nowymi lekami o udokumentowanej aktywności są także: bortezomib, temsirolimus i lenalidomid.</p>	b.d.
<b>Europa</b>			
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO; Niemcy), Österreichische Ge-	Mantelzell-Lymphom – die Leitlinie	<p>Jeśli to możliwe, pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka powinni być leczeni w ramach badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunochemioterapia jest opcją leczenia nawrotów choroby, zwłaszcza jeśli początkowa remisja trwa <math>\geq 24</math> miesiące. Wybór schematu zależy od podstawowej terapii.</li> <li>• Szczególnie w nawrotach choroby, które pojawiają się wcześnie, ibrutinib wydaje się być lepszy od ponownego zastosowania chemioterapii. W</li> </ul>	b.d.



Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
<p>sellschaft für Hämatologie &amp; Medizinische Onkologie (OeGHO; Austria), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie (SGH-SSH; Szwajcaria), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO; Szwajcaria) 2021<sup>67</sup></p>		<p>nawrotach choroby, które pojawiły się po zastosowaniu w I linii leczenia inhibitora BTK, często można zaobserwować agresywny przebieg choroby. Zatwierdzona niedawno terapia komórkami CAR-T pozwala osiągnąć długotrwałe remisje w tej populacji pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku wenetoklaks może osiągnąć remisję nawet u połowy pacjentów, ale czas trwania odpowiedzi jest ograniczony.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenalidomid wykazuje przewagę nad chemioterapią u pacjentów z licznymi nawrotami lub w sytuacji oporności choroby na leczenie. Połączenie z rytuksymabem prowadzi do wyższego odsetka odpowiedzi przy porównywalnej tolerancji.</li> <li>• Inhibitor mTOR, temsyrolimus, osiąga krótki czas trwania remisji (mediana 2,9 miesiąca) u pacjentów z wielokrotną chorobą nawrotową lub oporną na leczenie. W razie potrzeby można rozważyć połączenie np. z bendamustyną-rytuksymabem.</li> </ul> <p>Monoterapia bortezomibem, inhibitorem proteasomu, również osiąga jedynie krótkie remisje, w zależności od dotychczasowej terapii można dyskutować o reżimie VR-CAP.</p>	
<p>Pan-London (Anglia), 2020<sup>68</sup></p>	<p>Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Lymphoid Malignancies</p> <p>Part 5: Less Common Lymphoid Malignancies</p>	<p>Wszyscy pacjenci powinni być brani pod uwagę przy włączaniu do badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U młodszych/sprawnych pacjentów należy rozważyć leczenie ratunkowe inhibitorem BTK (np. ibrutynib), a następnie LEAM ASCT (jeśli nie otrzymali go wcześniej) lub allogeniczne SCT. Alternatywne metody leczenia obejmują R-BAC, R-Gem-P, R-DHAP, R-bendamustyna lub R-bortezomib ± cytarabinę (R-HAD + B). U pacjentów, u których nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od leczenia rytuksymabem, jest mało prawdopodobne, aby dodanie tego leku do schematu ratunkowego przyniosło korzyści.</li> <li>• U starszych pacjentów należy rozważyć leczenie ibrutynibem. Alternatywne schematy obejmują R-bendamustynę, R-BAC, R-FC, R-bortezomib i R-chlorambucil. U pacjentów, u których nawrót choroby wystąpił w ciągu 6 miesięcy od leczenia rytuksymabem, jest mało prawdopodobne, aby dodanie tego leku do schematu ratunkowego przyniosło korzyści.</li> <li>• Nowe środki: obiecująca jest terapia skojarzona wenetoklaksem. Lenalidomid jest aktywny w nawrotach MCL. Idelalisib wykazuje mniejszą aktywność w MCL, ale szersze inhibitory PI3K mogą</li> </ul>	<p>b.d.</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		<p>być bardziej obiecujące.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenektomia może być przydatna u wybranych pacjentów, zwłaszcza u tych z białaczką i splenomegalią bez choroby węzłowej.</li> <li>• Radioterapia może być przydatna w przypadku choroby zlokalizowanej, zwykle w celu paliatywnym.</li> </ul> <p>U odpowiednich pacjentów należy rozważyć przeprowadzenie allogenicznego HSCT.</p>	
<p>British Society for Haematology (BSH; Wielka Brytania), 2018<sup>59</sup></p>	<p>Guideline for the management of mantle cell lymphoma</p>	<p><u>Nawrót choroby (II linia leczenia)</u></p> <p><u>Leczenie pacjentów nadających się do allo-HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory BTK</li> <li>• R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina)</li> <li>• R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)</li> <li>• BR (bendamustyna, rytuksymab)</li> <li>• Allo-HSCT (do rozważenia)</li> </ul> <p><u>Leczenie pacjentów nienadających się do allo-HSCT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitory BTK</li> <li>• R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina)</li> <li>• R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)</li> <li>• BR (bendamustyna, rytuksymab)</li> </ul> <p>Nawrót choroby (&gt;II linia leczenia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alternatywna immunochemioterapia</li> <li>• inhibitory BTK lub inne leczenie celowane</li> </ul> <p>Spośród inhibitorów BTK ibrutinib jest wskazywany jako najbardziej aktywny lek u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną.</p>	<p>1A</p> <p>1A</p>
<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE; Wielka Brytania), 2018<sup>60</sup></p>	<p>2018 : NICE Technology appraisal guidance : Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma</p>	<p><u>Ibrutinib jest wskazywany jako opcja terapii u pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL w II linii leczenia.</u></p>	<p>b.d.</p>
<p>European Society for Medical Oncology</p>	<p>2017: ESMO Guidelines Committee. Newly diag-</p>	<p><u>Chorzy w wieku poniżej 65 lat:</u></p> <p>W pierwszym nawrocie MCL zalecane jest zastosowanie intensywnej immunochemioterapii w postaci np. schema-</p>	

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
(ESMO), 2017. <sup>61</sup>	nosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	<p>tów BR (bendamustyna, rytuksymab) lub R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) lub terapii celowanej. Należy rozważyć także przeprowadzenie allo-HSCT .</p> <p><u>Chorzy w wieku powyżej 65 lat:</u></p> <p>W pierwszym nawrocie MCL zalecane jest zastosowanie immunochemioterapii w postaci np. schematów BR lub R-BAC, oraz <b>terapii celowanej</b>. Należy rozważyć także radioimmunoterapię lub leczenie podtrzymujące w postaci rytuksymabu.</p> <p><u>Chorzy ze zwiększonym obciążeniem:</u></p> <p>W pierwszym nawrocie MCL zalecane jest zastosowanie immunochemioterapii w postaci np. schematu BR o zredukowanej dawce, oraz terapii celowanej.</p> <p><u>W kolejnych nawrotach:</u></p> <p><b>W kolejnych nawrotach MCL zalecane jest zastosowanie terapii celowanej w postaci leków: ibrutynib, lenalidomid lub temsirolimus, bortezomib, (preferowana terapia skojarzona z chemioterapią) lub alternatywnie powtórzenie poprzedniej terapii w przypadku długiej remisji.</b></p> <p><u>Terapia molekularna w nawrotowym MCL</u></p> <p>Inhibitory mTOR, inhibitory proteasomów i cząsteczki immunomodulujące (IMiD) wykazują wysoką skuteczność w nawrotowym chłoniaku z komórek płaszczka.</p> <p><b>W nawrotowym MCL szczególnie rekomendowane jest zastosowanie inhibitorów kinaz związanych z receptorami B-komórkowymi (PCI, Cal-101).</b></p> <p>Temsirolimus należy rozpatrywać w terapii zaawansowanych nawrotów (powyżej drugiej linii). Zalecana dawka w monoterapii wynosi 75 mg, natomiast dane na temat dawki indukcyjnej 175 mg są niejednoznaczne.</p> <p>Temsirolimus powinien być szczególnie brany pod uwagę w leczeniu nawrotowym u pacjentów o słabym stanie zdrowia.</p> <p>Bortezomib i lenalidomid mogą być brane pod uwagę w terapii zaawansowanych nawrotów MCL (powyżej drugiej linii).</p> <p>Spośród terapii celowanej ibrutynib jest wskazywany jako najbardziej aktywny lek u pacjentów z nawrotem choroby lub chorobą oporną.</p>	<p>IIB</p> <p>IVC</p> <p>IIIB</p> <p>IIIC</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		<p><u>Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych</u></p> <p>Allo-SCT nie jest ogólnie zalecane w terapii MCL, ale może być rozważane u pacjentów z nawrotami lub z opornym MCL po odpowiedniej linii leczenia.</p>	
eksperti szwajcarscy (Szwajcaria), 2013 <sup>62</sup>	Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma	<p><u>Nawrót choroby (II linia leczenia)</u></p> <p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia wysokimi dawkami (HDT) następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych u pacjentów, którzy nie otrzymali tej terapii w I linii leczenia;</li> <li>• allo-SCT u młodszych pacjentów w dobrej kondycji;</li> </ul> <p>Chorzy nie kwalifikujący się do przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wznowienie leczenia indukcyjnego, jeżeli czas remisji jest krótszy niż 12 miesięcy;</li> <li>• podstawę leczenia stanowi połączenie rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią, dostosowane do ogólnego stanu pacjenta, uzupełnione leczeniem podtrzymującym w postaci rytuksymabu.</li> <li>• Zaleca się także alternatywne schematy leczenia: bendamustynę, R-bendamustynę, R-FG, FCRM.</li> <li>• Inną opcją terapeutyczną są nowe leki w leczeniu opornego i nawracającego MCL (<b>bortezomib, temsirolimus, everolimus, lenalidomid, ibrutinib</b>)</li> </ul> <p>Leczenie nowymi lekami w badaniach klinicznych.</p>	<p>III</p> <p>III</p> <p>II</p> <p>V</p> <p>V</p> <p>V</p> <p>V</p>
British Committee for Standards in Haematology (BCSH; Wielka Brytania), 2012 <sup>63</sup>	Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma	<p><u>II linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zdefiniowano złotego standardu w leczeniu nawrotowego MCL. Wybór terapii w przypadku nawrotu zależy od wieku pacjenta, stopnia sprawności, rezerwy szpiku kostnego i leczenia początkowego.</li> <li>• Leczenie Hyper-CVAD nie jest zalecane ze względu na wysoką śmiertelność indukcyjną.</li> <li>• Można rozważyć rytuksymab w leczeniu nawrotu choroby.</li> </ul>	<p>1B</p> <p>1B</p> <p>1B</p> <p>1B</p> <p>1,2 2B</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib może zostać włączony do schematu leczenia po nawrocie choroby.</li> <li>• Złożona chemioterapia może zostać rozważona po nawrocie choroby.</li> <li>• Temsirolimus jest możliwą opcją w leczeniu nawrotowego MCL.</li> <li>• Flawopirydol i enzastaurin nie są zalecane w leczeniu nawrotowym.</li> </ul> <p><u>Przeszczep w leczeniu MCL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCT jako leczenie konsolidacyjne u pacjentów w dobrej kondycji, którzy przeszli intensywne leczenie.</li> <li>• ASCT znacznie wydłuża czas do nawrotu choroby, nie ma danych naukowych, które potwierdzają wydłużenie całkowitego czasu przeżycia (OS).</li> <li>• Monitorowanie chorych po ASCT na poziomie cząsteczkowym pozwala określić, którzy chorzy będą mieć nawrót choroby.</li> </ul> <p>Allo-SCT powinien być rozważany po drugiej remisji dla chorych w dobrej formie. Konwencjonalny allo-SCT powiązany jest z TRM. RIC allo-SCT może być skuteczny u chorych z nawrotem choroby po ASCT.</p>	<p>1B</p> <p>1A</p> <p>1A</p> <p>1B</p> <p>1B</p>
<p>eksperti niemieccy (Niemcy), 2012<sup>64</sup></p>	<p>Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting</p>	<p><u>Nawrót choroby (II linia leczenia)</u></p> <p><u>Leczenie pacjentów w młodym wieku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia (np. FCR),</li> <li>• następnie rozważenie alloprzeszczepu, radioimmunoterapii lub terapii podtrzymującej rytuksymabem,</li> </ul> <p><u>Leczenie starszych pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia (FCR lub R-B), podejście molekularne</li> <li>• autologiczny przeszczep komórek macierzystych z krwi obwodowej,</li> <li>• rozważenie terapii podtrzymującej rytuksymabem, radioimmunoterapii,</li> </ul> <p><u>Pacjenci zagrożeni</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia (np. R-B),</li> <li>• podejście molekularne</li> </ul>	<p>bd</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		<p><u>Kolejny nawrót choroby</u></p> <p>Podejście molekularne: temsirolimus, bortezomib, lenalidomid.</p> <p><b>Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo wykazują inhibitory kinaz tyrozynowych w leczeniu nawrotowego i opornego MCL (ibrutinib, bortezomib).</b></p>	
<b>Ameryka</b>			
National Comprehensive Cancer Network (NCCN; USA), 2022 <sup>69</sup>	NCCN Guidelines v2.2022 B-cell lymphomas	<p>Wczesne niepowodzenie leczenia po terapii pierwszej linii oraz progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od rozpoznania, wiążą się z gorszym rokowaniem.</p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory BTK: * <ul style="list-style-type: none"> <li>○ akalabrutynib,**</li> <li>○ ibrutinib ± rytuksymab,</li> <li>○ zanubrutynib,</li> </ul> </li> <li>• lenalidomid + rytuksymab.</li> </ul> <p><u>Przydatne w pewnych okolicznościach (w kolejności alfabetycznej):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna*** + rytuksymab (jeśli wcześniej nie podawano),</li> <li>• bortezomib ± rytuksymab,</li> <li>• ibrutinib, lenalidomid i rytuksymab,</li> <li>• wenetoklaks + ibrutinib,</li> <li>• wenetoklaks,</li> <li>• terapia CAR-T,</li> <li>• allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych.</li> </ul> <p>* Nie wykazano, aby akalabrutynib i zanubrutynib były skuteczne w przypadku opornego na leczenie ibrutinibem chłoniaka z komórek płaszczka z mutacją <i>BTK C481S</i>. Pacjenci z nietolerancją ibrutinibu byli z powodzeniem leczeni akalabrutynibem lub zanubrutynibem bez nawrotu objawów.</p> <p>** Z badania ACE-LY-004 (faza II) wykluczono pacjentów leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK) lub inhibitorem BCL-2 i jednocześnie warfaryną lub równoważnymi antagonistami witaminy K.</p> <p>*** U pacjentów, u których planowane jest zastosowanie HDT/ASCR, bendamustynę należy stosować ostrożnie, ponieważ istnieją sprzeczne dane dotyczące możliwości pobrania obwodowych komórek progenitorowych. U pacjentów, u których</p>	<p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2B</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p> <p>2A</p>

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
		planowana jest terapia CAR T-komórkowa, bendamustynę należy stosować ostrożnie, chyba że po leukaferizie przed terapią CAR T-komórkową, ponieważ może ona wpłynąć na powodzenie pobrania komórek T u pacjenta.	
Alberta Health Services (AHS; Kanada), 2021 <sup>70</sup>	Clinical Practice Guideline LYHE-002 V16 Lymphoma	<p>Nie istnieje standardowy schemat leczenia nawrotowej MCL, a wybór terapii powinien uwzględniać czas trwania odpowiedzi na poprzednie leczenie.</p> <p>Preferowana terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BTKi: ibrutynib, akalabrutynib - najbardziej obiecującymi lekami w leczeniu nawrotowego MCL,</li> </ul> <p>Pozostałe opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bendamustyna + rytuksymab lub bendamustyna, rytuksymab i cytarabina,</li> <li>• bortezomib + rytuksymab ± chemioterapia,</li> <li>• lenalidomid + rytuksymab ± chemioterapia,</li> <li>• allogeniczny przeszczep komórek macierzystych: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sugeruje się go w przypadku nawrotu lub oporności choroby u tych pacjentów, którzy są młodzi i sprawni fizycznie, nawet po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.</li> <li>○ powinien być oferowany, jeśli spełnione są następujące warunki: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ choroba chemiowrażliwa (PR/CR po ostatniej chemioterapii lub kontrola choroby za pomocą BTKi),</li> <li>▪ ECOG 0-2,</li> <li>▪ stan choroby od pierwszej remisji do drugiego nawrotu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwsza remisja tylko w przypadku: zmutowany TP53, wariant blastoidalny lub MIPI wysokiego ryzyka (pełne kondycjonowanie mieloablacyjne),</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>nawrót MCL (tylko 1. lub 2. nawrót): a) &gt;1 rok po ASCT (kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności dla alloSCT, jeśli wcześniejsze ASCT), b) w przypadku braku wcześniejszego ASCT (pełne kondycjonowanie mieloablacyjne przed alloSCT).</p>	b.d.

Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
Society for Immunotherapy of Cancer (SITC; USA), 2020 <sup>71</sup>	Clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma	Panel nie osiągnął konsensusu w sprawie drugiej lub kolejnych linii leczenia u pacjentów z MCL.  Opcje leczenia obejmują brexucabtagene autoleucel, inhibitory proteasomu, inhibitory BTK, inhibitory BTK + rytuksymab lub lenalidomid + rytuksymab.	b.d.
<b>Świat</b>			
Asian Lymphoma Study Group (ALSG; Azja), 2020 <sup>72</sup>	Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć zastosowanie ibrutynibu w drugiej, bardziej niż w późniejszej linii leczenia.</li> <li>Ibrutinib jest tolerowany u pacjentów z Azji. Działania niepożądane obserwowane w praktyce klinicznej (np. niespecyficzne objawy mięśniowo-szkieletowe, suchość lub świąd skóry, zmiany w obrębie paznokci i włosów) nie są dobrze scharakteryzowane w literaturze i może być potrzebne więcej danych z Azji dotyczących rzeczywistych przypadków.</li> <li>Można rozważyć zastosowanie kolejnych inhibitorów BTK, w tym zanubrutynibu, jeśli są dostępne, przy czym nie wykazano jeszcze różnicy między skutecznością i bezpieczeństwem a ibrutynibem.</li> <li>W miarę możliwości zaleca się udział w badaniach klinicznych, zwłaszcza w przypadku chorych z mutacją <i>TP53</i>, która wiąże się ze złym rokowaniem.</li> </ul>	b.d.
Saudi Lymphoma Group (Arabia Saudyjska), 2019 <sup>73,74</sup>	Mantle Cell Lymphoma: Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up, Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up of Patients with	<p>Leczenie choroby nawrotowej (terapia drugiego rzutu; preferowane schematy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ibrutinib ± rytuksymab,</li> <li>lenalidomid ± rytuksymab,</li> <li>wenetoklaks i akalabrutynib,</li> </ul> <p>Leczenie w trakcie pandemii COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaleca się stosowanie nowych, wolnych od chemioterapii inhibitorów BTK, takich jak ibrutinib, akalabrutynib lub zanubrutynib, lub leku immunomodulującego - lenalidomid plus rytuksymab, co pozwala zminimalizować lub uniknąć wizyt w szpitalu w celu leczenia,</li> <li>młodzi, sprawni fizycznie pacjenci z wysokim ryzykiem w skali <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>, z mutacjami <i>TP53</i> lub wariantami blastoidalnymi/pleomorficznymi lub bez nich, mogą być brani pod uwagę przy allogenicznym</li> </ul>	EL-1 EL-2 EL-2



Organizacja	Przedmiot rekomendacji	Rekomendowane interwencje	Poziom rekomendacji (jakość dowodów)
	Various Types of Lymphoma during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic	<p>nym SCT,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentom niezdolnym do leczenia można zaproponować doustne kortykosteroidy i leki alkilujące w celu złagodzenia objawów. Paliatywną radioterapię można zaproponować pacjentom z upośledzoną funkcją narządów lub w celu uśmierzania bólu.</li> </ul>	

a) W maju 2020 roku zaktualizowano Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom II (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp: 17.07.2020), jednak nie opublikowano wytycznych we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka.

#### Rekomendacje ESMO 2017:

##### Poziom dowodu:

I – Dowody z przynajmniej jednego, dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej lub z metaanalizy bez heterogeniczności wśród badań randomizowanych;

II – Dowody z mniejszych badań randomizowanych (o gorszej jakości metodologicznej) lub z subpopulacji większych badań randomizowanych lub z metaanalizy takich badań lub metaanalizy z heterogenicznością;

III – Badania prospektywne kohortowe;

IV – Badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne;

##### Stopień rekomendacji:

A – Silne dowody skuteczności, silna rekomendacja;

B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólna rekomendacja;

C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka stosowania, zalecenie opcjonalne;

#### Rekomendacje ekspertów szwajcarskich 2013:

##### Poziom dowodów:

I – Dostępne dane z co najmniej jednego, randomizowanego, kontrolowanego badania wysokiej jakości lub z metaanaliz kilku badań wysokiej jakości;

II – Dowody z mniejszych badań randomizowanych lub z subpopulacji większych badań randomizowanych lub z metaanalizy takich badań z ewentualną heterogenicznością;

III – Prospektywne badania kohortowe;

IV – Badania retrospektywne kohortowe lub kliniczno-kontrolne;

V – Badania niekontrolowane, indywidualne opisy przypadków, opinie ekspertów;

#### Rekomendacje BCSH 2012 / BSH 2018:

##### Siła rekomendacji:

1 – silna, istnieje pewność, że korzyści przewyższają (lub nie) ryzyko. Zalecenie może być stosowane w sposób jednolity dla wszystkich pacjentów.

2 – słaba, w przypadku kiedy nie ma dużej pewności co do wielkości korzyści lub ryzyka. Zalecenie traktowane jako rozwiązanie sugerowane.

##### Jakość dowodów:

A – wysoka jakość, dane z badań RCT wysokiej jakości;

B – umiarkowana jakość, dane z badań RCT mniejszej jakości.

#### Rekomendacje Saudi Lymphoma Group 2019:

EL-1: najwyższy poziom dowodów; dowody z randomizowanych badań III fazy lub metaanaliz,

EL-2: pośredni poziom dowodów; dowody z dobrze zaprojektowanych badań II fazy lub badań III fazy z ograniczeniami.

## 1.9 Praktyka kliniczna terapii MCL w Polsce

Wytyczne kliniczne zarówno polskich towarzystw (PUO), jak i zagranicznych (DGHO, Pan-London, BSH, ESMO, NCCN, AHS) wymieniają szereg możliwych terapii do zastosowania w nawrotowej lub odpornej na leczenie postaci chłoniaka z komórek płaszczka (por. Rozdz. 1.8.1). Wybór, począwszy od dostępnych schematów chemio- i immunochemioterapii, poprzez szereg leków stosowanych w monoterapii nie pozwala wskazać jednoli-

tej, wiodącej ścieżki terapeutycznej o udowodnionej skuteczności. Eksperti kliniczni podkreślali w trakcie Spotkania Ekspertów, że nie można wybrać jednego, najczęściej stosowanego schematu leczenia, a w miarę postępu choroby i kolejnych linii leczenia zestaw stosowanych terapii jest coraz szerszy.<sup>66,124</sup> [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

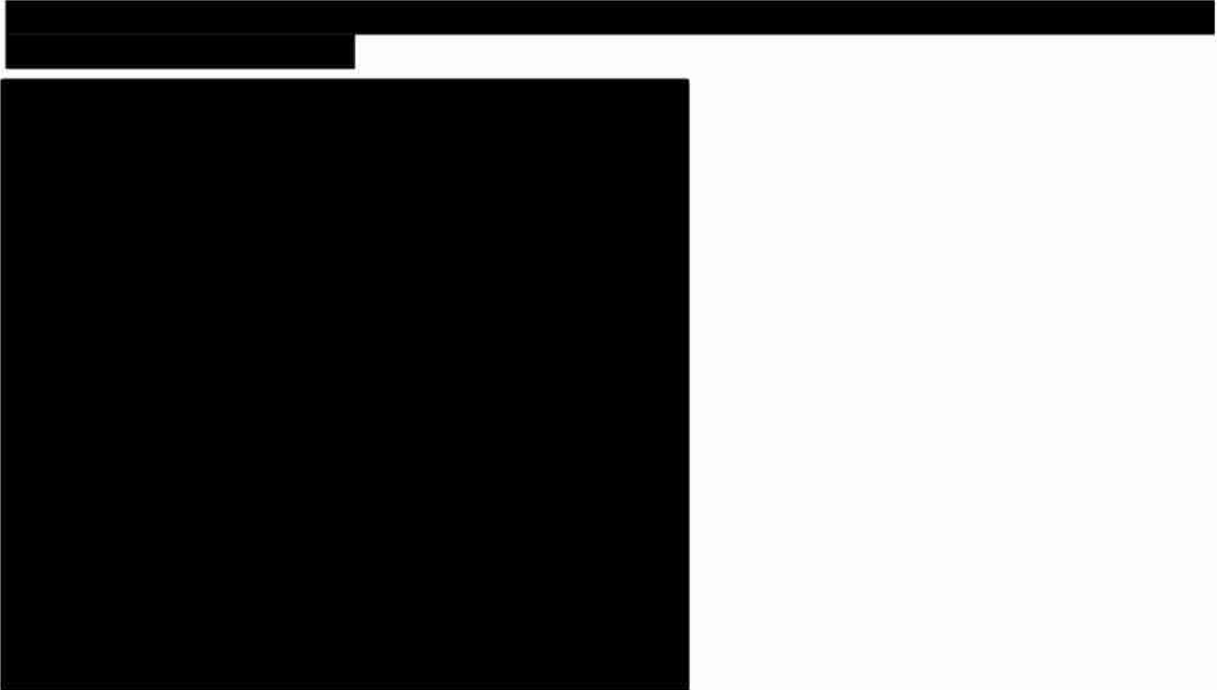
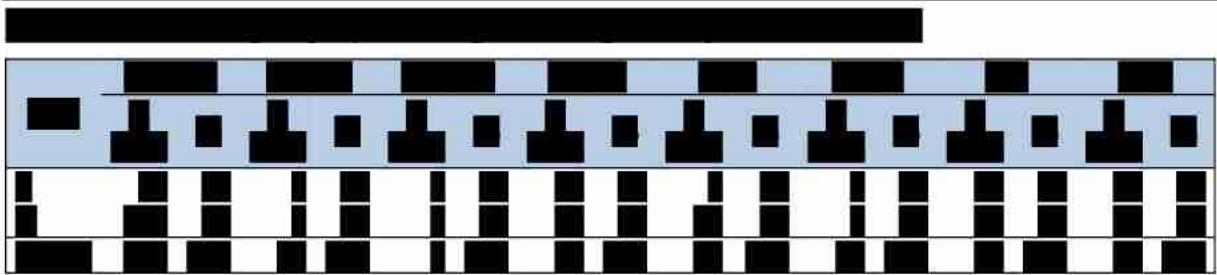
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

<sup>1</sup> COI – Centrum Onkologii - Instytut (Warszawa)

<sup>2</sup> IHIT – Instytut Hematologii i Transfuzjologii (Warszawa)



[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## INTERWENCJA – IBRUTYNIB (IMBRUVICA®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu ibrutynibu w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, została wydana 21.10.2014.

Ibrutynib w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczu u dorosłych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 13.11.2013.

### 1.10 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące ibrutynibu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Imbruvica® oraz informacji, które zostały odnalezione na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA).<sup>76,77</sup>

**Tab. 14** Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	Imbruvica, kapsułka 140 mg, 280 mg, 420 mg, biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda EAN: 05413868117035 (420 mg, 30 tab.), 05413868117028 (280 mg, 30 tab.), 05413868117011 (140 mg, 30 tab.), 05909991195144 (140 mg, 120 kaps.)
<b>Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)</b>	L01EL01 (leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych)
<b>Substancja czynna</b>	ibrutynib
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Nawracający lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczu (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> , MCL) u dorosłych pacjentów.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka w leczeniu MCL to 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego Imbruvica razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami.
<b>Mechanizm działania</b>	Ibrutynib jest silnym, małowcząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, członek rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. <i>B-cell antigen receptor</i> ) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka

	rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> ), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutinib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie <i>in vivo</i> oraz migrację komórek i adhezję substratu <i>in vitro</i> .
--	---

### 1.10.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W tabeli poniżej (Tab. 15) przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 15 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 21.10.2014 FDA: 13.11.2013
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Imbruvica jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL) – w monoterapii,</li> <li>• z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. <i>chronic lymphocytic leukaemia</i>, CLL) - w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem,</li> <li>• z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię - w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR),</li> <li>• z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii – w monoterapii,</li> <li>• z makroglobulinemią Waldenströma (WM) - w skojarzeniu z rytuksymabem.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	brak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgia
* status leku sierocego we wskazaniu przewlekła białaczka limfocytowa (26.04.2012 – 21.10.2014), chłoniak z komórek płaszczka (12.03.2013 – 21.10.2014), makroglobulinemia Waldenströma (29.04.2014 – 21.10.2015)	



### 1.10.2 Dawkowanie

Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib. Należy zmniejszyć dawkę produktu Imbruvica® do 280 mg raz nad dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę produktu Imbruvica® do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Imbruvica® w razie wystąpienia jakichkolwiek nowych toksyczności niehematologicznych lub ich nasilenia do stopnia  $\geq 3$ , neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem Imbruvica® w dawce początkowej. W razie ponownego wystąpienia toksyczności, należy zmniejszyć dawkę raz na dobę o jedną kapsułkę (140 mg). W razie potrzeby, można rozważyć kolejne zmniejszenie dawki o 140 mg. Jeśli toksyczności utrzymują się lub nawracają po dwóch zmniejszeniach dawki, należy odstawić ten produkt leczniczy.

W poniższej tabeli (Tab. 16) zestawiono zalecane modyfikacje dawki w leczeniu MCL w przypadku wystąpienia toksyczności.

**Tab. 16 Zalecane modyfikacje dawki w leczeniu MCL w przypadku wystąpienia toksyczności.**

Wystąpienie toksyczności	Modyfikacja dawki po ustąpieniu
Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę
Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
Czwarte	odstawić produkt Imbruvica®

### 1.10.3 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 20\%$ ) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka, krwotok (np. siniaki), trombocytopenia, nudności, gorączka, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. ( $\geq 5\%$ ) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, zapalenie płuc i nadciśnienie.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziałem 1552 pacjentów przyjmujących produkt Imbruvica®, w trzech badaniach klinicznych 2 fazy i siedmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Pacjenci leczeni na MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IM-

BRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni na CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica® w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt Imbruvica® do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. Mediana czasu trwania leczenia produktem Imbruvica® w zbiorczym zestawie danych wynosiła 17,4 miesiący. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL/SLL wynosiła 18,2 miesiący (do 52 miesiący); MCL - 11,7 miesiący (do 28 miesiący); WM - 21,6 miesiący (do 37 miesiący).

Poniższe działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (Tab. 17). Działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tab. 17 Działania niepożądane ibrutynibu (Imbruvica®) raportowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi.**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc*,** Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie skóry*
	Często	Posocznica*,** Zakażenie dróg moczowych Zapalenie zatok*
	Niezbyt często	Zakażenia <i>Cryptococcus</i> * Zakażenia <i>Pneumocystis</i> *,** Zakażenia <i>Aspergillus</i> * Reaktywacja wirusa WZW B**,***
Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem* Rak podstawnokomórkowy Rak kolczystokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia* Małopłytkowość* Limfocytoza*
	Często	Neutropenia z gorączką Leukocytoza
	Rzadko	Leukostaza
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*,**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperurykemia
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy Ból głowy
	Często	Neuropatia obwodowa*
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy** Przemijający napad niedokrwienny <sup>a</sup>
	Rzadko	Udar niedokrwienny**
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej <sup>^</sup>
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca*,** Migotanie przedsionków Tachyarytmia komorowa*,**
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*,** Siniaczenie* Nadciśnienie*
	Często	Krwawienia z nosa Wybroczyny
	Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy**
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka Wymioty Zapalenie jamy ustnej* Nudności Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby*,**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*
	Często	Pokrzywka Rumień Łamliwość paznokci
	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej* Dermatozy neutrofilowe*
	Częstość nieznaną	Zespół Stevensa-Johnsona
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów Skurcze mięśniowe Ból mięśniowo-szkieletowy*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Bardzo często	Gorączka

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane
podania		Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

\*Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

\*\*W tym przypadki śmiertelne.

\*\*\*Zastosowano termin niższego rzędu (lower level term - LLT). **Bezpieczeństwo długoterminowe**

Przeanalizowano dane dotyczące bezpieczeństwa z długoterminowej terapii produktem IMBRUVICA, trwającej ponad 5 lat, od 1284 pacjentów (wcześniej nieleczeni z CLL / SLL n = 162 i z nawrotową/lekooporną CLL/SLL n = 646, nawrotowym/lekoopornym MCL n=370 i WM n=106). Mediana czasu trwania leczenia CLL/SLL wynosiła 51 miesięcy (zakres od 0,2 do 98 miesięcy), przy czym 70% i 52% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia MCL wynosiła 11 miesięcy (zakres od 0 do 87 miesięcy), przy czym 31% i 17% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia WM wynosiła 47 miesięcy (zakres od 0,3 do 61 miesięcy), przy czym 78% i 46% pacjentów było leczonych, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Ogólny znany profil bezpieczeństwa pacjentów narażonych na produkt IMBRUVICA pozostał stały, z wyjątkiem rosnącej częstości występowania nadciśnienia, bez żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4% (rok 0-1), 7% (rok 1-2), 9% (rok 2-3), 9% (rok 3-4) i 9% (rok 4-5); całkowita częstość występowania w okresie 5 lat wynosiła 11%.

#### 1.10.4 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### 1.10.5 Kompetencje personelu

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i kontrolowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

## 1.11 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa ibrutynibu (Imbruvica®) we wskazananiu: chłoniak z komórek płaszczka

Tab. 18 Lista badań opublikowanych.

Badanie	Typ	Interwencja [N]	Komparator [N]	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Punkty końcowe	Okres leczenia	Okres obserwacji
RAY (Dreysling 2016 <sup>78</sup> , Hess 2017 <sup>79</sup> Rule 2018 <sup>80</sup> )	międzynarodowe wieloośrodkowe randomizowane kontrolowane open-label badanie III fazy	ibrutynib: 560 mg/dzień p.o. [N=139]	temsirolimus: 175 mg, IV, dzień 1, 8, 15 (pierwszy cykl); 75 mg, IV, 1, 8, 15 (kolejny cykl); cykl: 21 dni [N=141]	co najmniej jedna wcześniejsza linia immunochemioterapii (rytuksymab) udokumentowana oporność lub nawrót po wcześniejszej terapii mierzalna zmiana wg kryteriów Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma status ECOG: 0-1	chemioterapia, naświetlania, inne badane leki w ciągu 3 tygodni przed badaniem leczenie przeciwciałami w ciągu 4 tygodni przed badaniem immunokoniugaty w ciągu 10 tygodni przed badaniem poprzednie leczenie mTOR lub inhibitorami kinazy tyrozynowej Brutona	I-rzędowe: przeżycie wolne od progresji (PFS)  II-rzędowe: odpowiedź na leczenie (ORR, częściowa odpowiedź na leczenie (PR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR)), przeżycie całkowite (OS), odsetek jednorocznego przeżycia (1-year survival rate), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas do następnego leczenia, bezpieczeństwo, jakość życia w ocenie pacjenta (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma), biomarkery, farmakokinetyka, wskaźnik zużycia zasobów medycznych	Mediana czasu ekspozycji na leczenie: 14,4 mies. vs 3,0 mies. <u>Kontynuacja leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności</u>	Mediana okresu obserwacji: Analiza pośrednia: 20 mies. Analiza końcowa: 38,7 mies.

Badanie	Typ	Interwencja [N]	Komparator [N]	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Punkty końcowe	Okres leczenia	Okres obserwacji
PCYC-1104 (Wang 2013 <sup>81</sup> , Wang 2015 <sup>82</sup> )	wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy	ibrutinib: 560 mg/dzień p.o. [N = 111]	-	potwierdzona diagnoza MCL z nadekspresją cykliny D1 lub translokacją t(11;14) średnica węzłów chłonnych $\geq 2$ cm od 1 do 5 wcześniejszych linii leczenia brak PR lub CR w ostatniej linii leczenia stan sprawności wg ECOG: 0-2 całkowita liczba neutrofilii: $\geq 750$ /ml płytki krwi: $\geq 50\ 000$ /ml	bd	I-rzędowe: odpowiedź na leczenie (ORR) II-rzędowe: długość trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS), bezpieczeństwo	<u>bd o medianie czasu ekspozycji na leczenie</u> <u>Kontynuacja leczenia do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnego poziomu toksyczności</u>	Mediana okresu obserwacji: Pierwsza analiza pośrednia: 15,3 mies. Druga analiza pośrednia: 26,7 mies.
SPARK (Wang 2014 <sup>83</sup> - publikacja w formie abstraktu konferencyjnego)	wieloośrodkowe otwarte badanie II fazy	ibrutinib: 560 mg/dzień p.o. [N = 120]	-	potwierdzona diagnoza MCL schemat zawierający rytuksymab w poprzedniej linii leczenia progresja choroby po co najmniej 2 cyklach leczenia bortezomibem	bd	I-rzędowe: odpowiedź na leczenie (ORR) II-rzędowe: długość trwania odpowiedzi (DOR), przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), bezpieczeństwo, jakość życia	Mediana czasu ekspozycji na leczenie: 8 mies.	Mediana okresu obserwacji: 14,9 mies.

## 1.12 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20. kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r., preparat leczniczy Imbruvica® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib, w programie lekowym B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”, z poziomem odpłatności bezpłatnie.<sup>84</sup>

Szczegóły dotyczące finansowania ibrutynibu przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania ibrutynibu w Polsce.<sup>84</sup>

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Ibrutynibum	Imbruvica, kapsułki twarde, 140 mg	90 szt.	05909991195137	1166.0, Ibrutynib	23328,00	24494,40	24494,40

[Redacted content]

[Redacted content]

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





	██████████		██████████	
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	

### 1.12.1 Warunki refundacji dla ibrutynibu (Imbruvica®)

Wnioskuje się o dostępność terapii ibrutynibem (Imbruvica®) w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszcza u dorosłych pacjentów, ██████████

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 21 Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1166.0, Ibrutynib
Proponowany instrument podziału ryzyka	[REDACTED]

Tab. 22 Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka, [REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]

### 1.12.2 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii ibrutynibem w postaci tabletek (Imbruvica®) ze środków publicznych w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego.

Ibrutynib jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1166.0, Ibrutynib, w programie lekowym B.92. „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową ibrutynibem (ICD-10: C91.1)”.<sup>84</sup>

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej ibrutynibu.

### 1.12.3 Rekomendacje Agencji HTA

W lipcu 2014 roku Europejska Agencja ds. Leków wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Imbruvica® we wskazaniach: nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczka (MCL) oraz przewlekłej białaczce limfocytowej (CLL).<sup>85</sup> W październiku 2014 roku lek Imbruvica® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.<sup>86</sup> W kwietniu 2014 r., Ibrutynib (Imbruvica®) uzyskał status leku sierocego we wskazaniu leczenie chłoniaka limfoplazmocytozowego. Obecnie preparat nie posiada statusu leku sierocego. Ibrutynib (Imbruvica®) został wycofany ze wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych w październiku 2021 roku.<sup>87</sup> W maju 2015 r. charakterystyka Produktu Leczniczego Imbruvica® została uzupełniona o nowe wskazanie, dotyczące leczenia pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM).<sup>88</sup> W maju 2016 r. dodano wskazanie uwzględniające pacjentów z CLL w pierwszej linii leczenia. Z kolei w lipcu 2020 roku Europejska Agencja ds. Leków wydała pozytywną rekomendację dla produktu leczniczego Imbruvica® w poszerzonej liście wskazań, tj:

- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL,
- w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL,
- w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię,
- w monoterapii do leczenia dorosłych pacjentów z WM, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii,
- w skojarzeniu z rytuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z WM.<sup>89</sup>

Produkt leczniczy Imbruvica® (ibrutynib) był oceniany przez AOTMiT cztery razy we wskazaniu do leczenia opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka. W styczniu 2017 roku, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT, wydali negatywne stanowisko/rekomendację dotyczącą finansowania ibrutynibu w populacji pacjentów

z opornym i nawrotowym MCL, po niepowodzeniu leczenia bendamustyną lub w przypadku przeciwwskazań dla jej zastosowania. Decyzja została uzasadniona m.in. brakiem badań bezpośrednio porównujących ibrutynib z terapią IC, brakiem istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ibrutynibem i terapią IC w oparciu o przeprowadzone porównanie pośrednie z dostosowaniem, a także faktem, że populacja włączona do badania RAY była szersza niż wnioskowana.<sup>90,91</sup>

Jednakże na wniosek Ministra Zdrowia w grudniu 2018 roku Rada Przejrzystości dokonała ponownej oceny swojego stanowiska, obejmując ocenę jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siłę interwencji ocenionej w porównaniu do poprzedniej oceny oraz wydanie opinii czy nowe dowody wpływają na wcześniejsze wnioskowanie dla ibrutynibu w terapii MCL. Opierając się o aktualnie dostępne dowody naukowe, w efekcie przeprowadzonej analizy Rada Przejrzystości uznała za zasadną zmianę poprzedniego swojego stanowiska warunkując je zaproponowaniem instrumentu dzielenia ryzyka RSS obniżającego koszty stosowania IBR do poziomu efektywności kosztowej. Rada wskazała, że w najdłuższym dostępnym, 3-letnim okresie obserwacji w badaniu RAY odnotowano tendencję w kierunku uzyskania istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu całkowitym pacjentów leczonych ibrutynibem i temsirolimusem.<sup>92</sup>

Ponadto ibrutynib (Imbruvica®) w marcu i październiku 2019 roku otrzymał pozytywną opinię AOTMiT w sprawie finansowania ze środków publicznych we wskazaniu MCL w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wyniki ocen AOTMiT w sprawie finansowania ibrutynibu w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 23)

**Tab. 23 Oceny AOTMiT w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) ze środków publicznych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.**

Rekomendacja	Obszar	Stanowisko	Uzasadnienie
Rekomendacja nr 1/2017 z dnia 13 stycznia 2017r. <sup>90,91</sup>	Objęcie refundacją produktu leczniczego Imbruvica® (ibrutynib) w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)”	Negatywna rekomendacja	Brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z refundowanym komparatorem. Badana populacja była szersza od wnioskowanej do objęcia refundacją
Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2018 r. <sup>92</sup>	Ocena jakości opublikowanych dowodów naukowych oraz siły interwencji	Pozytywna opinia (uznano za zasadną zmianę uprzedniego negatywnego stanowiska Rady)	Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej skazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania ibrutynibu w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka

Rekomendacja	Obszar	Stanowisko	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku <sup>93</sup>	Zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica® (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Pozytywna opinia*	Wyniki badań naukowych oraz wytyczne praktyki klinicznej wskazują na korzyści i bezpieczeństwo stosowania Ibrutynibu. Dowody naukowe wskazują na wyższe korzyści ze stosowania wbrutynibu w grupie chorych po jednej linii leczenia.
Opinia nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 r. <sup>94</sup>	Zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica® (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Pozytywna opinia	Dostępne dowody naukowe wskazują wydłużenie czasu do progresji oraz przeżycia całkowitego, a wnioskowanie to znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych
Opinia nr 82/2019 z dnia 10 października 2019r. <sup>95</sup>	Zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica® (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Pozytywna opinia	Dostępne dowody naukowe wskazują wydłużenie czasu do progresji oraz przeżycia całkowitego, a wnioskowanie to znajduje odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych. Wnioskowanie to pokrywa się ponadto z opinią nr 24/2019 z dnia 21 marca 2019 r. AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2019 z dnia 7 października 2019 roku <sup>96</sup>	Zasadność finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica® (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	Pozytywna opinia	Dostępne dowody naukowe wskazują wydłużenie czasu do progresji oraz przeżycia całkowitego, a refundacja ibrutynibu we wnioskowanym wskazaniu związana jest z umiarkowanym obciążeniem płatnika.
* pod warunkiem wyczerpania u danego świadczeniobiorcy wszystkich możliwych do zastosowania w tym wskazaniu dostępnych technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych;			

Od 2015 roku, AOTMiT oceniła 7 wniosków dotyczących leczenia chłoniaka z komórek płaszczka. Analizowane wnioski dotyczyły 5 substancji aktywnych – bendamustyny, oksaliplatyny, bortezomibu, lenalidomidu oraz autologiczne transdukowanych anty-CD19 komórek CD3-dodatnich. Dwa spośród ocenionych wniosków otrzymały negatywną opinię dotyczącą zasadności refundacji wnioskowanych substancji – oksaliplatyna oraz lenalidomid do stosowania w ramach programu lekowego. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych bendamustyny w leczeniu I linii chłoniaka z komórek płaszczka w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny oraz w leczeniu wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii.<sup>97</sup> Prezes Agencji pozytywnie zaopiniował również wniosek dotyczący stosowania bortezomibu w lecze-

niu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na nowoczesność ocenianej terapii oraz rekomendacje zarówno polskich, jak i zagranicznych wytycznych klinicznych.<sup>100</sup>

W 2021 roku, Rada Przejrzystości uznała w pierwszej kolejności produkt leczniczy Tecartus® (autologicznie transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnich) za technologię lekową o wysokiej wartości klinicznej. Swoją decyzję uzasadniono innowacyjnością oraz personalizacją i skutecznością terapii u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka, która może prowadzić do pełnego wyleczenia.<sup>105</sup> W 2022 roku, Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie produktu Tecartus® w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w drugiej kolejności.<sup>106</sup>

**Tab. 24 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczka.**

Rekomendacja	Obszar	Stanowisko	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. <sup>97</sup>	Bendamustinum hydrochloridum we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym chłoniaku z komórek płaszczka – leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczniczych zawierających antracykliny i wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii.	Pozytywna opinia	Dostępne dowody wskazują bezpośrednio lub pośrednio wskazują na skuteczność bendamustyny we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych. Bendamustyna wykazuje w nich zadowalającą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Analizy farmakoeconomiczne zastosowania bendamustyny z rytuksymabem u chorych z chłoniakami nie-hodgkinowskimi prowadzone w innych krajach pozwalają pośrednio sądzić o jej zadowalającej efektywności kosztowej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 r. <sup>98</sup>	Oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym chłoniaku z komórek płaszczka.	Negatywna opinia	Odnalezione polskie wytyczne pochodzą z 2013 r., natomiast brytyjskie i europejskie z 2017 r. Żadne z wytycznych nie wskazują możliwości stosowania oksaliplatyny u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. W wytycznych wskazuje się przede wszystkim terapię oparte na rytuksymabie.

Rekomendacja	Obszar	Stanowisko	Uzasadnienie
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2018 z dnia 21 maja 2018 r.<sup>99</sup></p> <p>Rekomendacja nr 51/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Prezesa AOTMiT<sup>100</sup></p>	<p>Bortezomib Zentiva® (bortezomib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.</p>	<p>Pozytywna opinia</p>	<p>Terapia Bortezomibem jest nowoczesną terapią zarejestrowaną i rekomendowaną w w/w wskazaniu przez polskie i europejskie towarzystwa naukowe jednak nie jest nigdzie objęta refundacją w w/w wskazaniu. Lek znany, ale nowy w zakresie w/w wskazania, wydłużający okres przeżycia bez progresji choroby.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 r.<sup>101</sup></p> <p>Rekomendacja nr 54/2019 z dnia 16 lipca 2019 r. Prezesa AOTMiT<sup>102</sup></p>	<p>Revlimid® (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”</p>	<p>Negatywna opinia</p>	<p>Nie odnaleziono badań oceniających stosowanie lenalidomidu w porównaniu z polichemioterapią w ramach wyboru lekarza w zanalizowanej populacji chorych, która stanowi aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Niesktóre leki stosowane pojedynczo w badaniu aktualnie są stosowane łącznie w schematach, jednak ich skuteczność w politerapii może być znacząco różna. Tym samym nie jest możliwa ocena efektywności terapii lenalidomidem względem schematów stosowanych w polskiej praktyce klinicznej.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2020 z dnia 7 września 2020 r.<sup>103</sup></p> <p>Opinia nr 110/2020 z dnia 9 września 2020 r. Prezesa AOTMiT<sup>104</sup></p>	<p>Revlimid® (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej</p>	<p>Pozytywna opinia</p>	<p>Dostępne dowody wskazują na skuteczność terapii lenalidomidem. Odnaleziono wytyczne kliniczne wskazują, że nie ma złotego standardu w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka. Wybór terapii po nawrocie zależy od wieku i stanu sprawności pacjenta oraz leczenia stosowanego w pierwszej linii. Lenalidomid stanowi jedną z wymienianych opcji terapeutycznych. Należy mieć na uwadze, że w ramach wnioskowanej populacji wykorzystano już pozostałe wymieniane opcje oraz również technologie, które nie są finansowane ze środków publicznych, ale też i niezarejestrowane (stosowane w ramach badań klinicznych).</p>

Rekomendacja	Obszar	Stanowisko	Uzasadnienie
Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 r. <sup>105</sup>	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona	Pozytywna opinia	W ocenie Rady, za technologii lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się w pierwszej kolejności m.in. Tecartus - jest to bardzo innowacyjna, spersonalizowana i skuteczna terapia u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka, która może prowadzić do pełnego wyleczenia. Rada popiera inwestowanie w modyfikowanie limfocytów T w Polsce oraz stosowanie technologii w ośrodkach, które posiadają doświadczenie w stosowaniu CAR-T.
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r. <sup>106</sup>	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)	Pozytywna opinia	Rada Przejrzystości rekomenduje uwzględnienie w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności w drugiej kolejności Tecartus.

Poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania ibrutynibu we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (MCL) także na stronach innych agencji HTA:

- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality (USA),
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada),
- HAS – Haute Autorité de Santé (Francja),
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy),
- MSAC – Medical Services Advisory Committee (Australia),
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics, (Irlandia),
- NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence (Wielka Brytania);
- ONTARIO – Ministry of Health and Long-Term Care (Kanada),
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia),
- PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency (Nowa Zelandia),
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia),
- SMC – Scottish Medicines Consortium (Szkocja).

Spośród innych agencji HTA lek został oceniony przez agencje: HAS (Francja), NCPE (Irlandia), IQWiG (Niemcy), NICE (Wielka Brytania), CADTH (Kanada), ONTARIO (Kanada),



PTAC (Nowa Zelandia), SMC (Szkocja) oraz PBAC (Australia). Wszystkie agencje, z wyjątkiem NCPE (Irlandia), wydały pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ibrutynibu w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL. Finansowanie ibrutynibu w ramach programu wyjątkowego dostępu (*Exceptional Access Program (EAP)*) uzyskało pozytywną rekomendację komisji: ONTARIO (Kanada), por. Tab. 25. W pozostałych analizowanych agencjach brak jest danych na temat oceny HTA/lub farmakoekonomicznej produktu Imbruvica® we wskazaniu MCL. W 2020 r., PBAC (Australia) wydała pozytywną rekomendację w sprawie finansowania ibrutynibu w dawkach 140 mg, 280 mg, 420 mg i 560 mg w takich samych wskazaniach jak obecnie finansowane w dawce 140 mg.

Mając na uwadze brak zobiektywizowanych i kompleksowych kryteriów podejmowania decyzji o finansowaniu leków przeciwnowotworowych w Polsce, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) i Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) opracowało propozycję algorytmu wspierającego procesy decyzyjne w obszarze onkologii.<sup>107</sup>

**Tab. 25 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) ze środków publicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL)**

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko	Uzasadnienie
HAS, Francja	Czerwiec, Lipiec 2015 <sup>108,109</sup>	Pozytywna rekomendacja	Komisja Przejrzystości wydała pozytywną opinię dla wpisania na listę leków refundowanych produktu Imbruvica® z refundacją 100%. Komisja wskazała na korzyść ze stosowania produktu Imbruvica® w leczeniu nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka.
NCPE, Irlandia	Październik 2015 <sup>110</sup>	Negatywna rekomendacja	Opłacalność ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka nie została wykazana. Dlatego nie zaleca się jego refundacji w przedłożonej cenie.
IQWiG, Niemcy	Kwiecień 2015 <sup>111,112</sup>	Pozytywna rekomendacja	Procedura rejestracyjna leku została zakończona i znajduje się on na liście leków refundowanych we wskazaniach rejestrowanych CLL i MCL. Przeprowadzono ocenę zakresu korzyści ze stosowania leku oraz ocenę kosztów stosowania. Ocena końcowa wskazuje na znaczne korzyści ze stosowania leczenia w szczególności dotyczące istotnego przedłużenia przeżywalności.
NICE, Wielka Brytania	Styczeń 2018 <sup>113</sup>	Pozytywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL u dorosłych, u których stosowano uprzednio tylko jedną linię leczenia.
CADTH, Kanada	Lipiec 2016 <sup>114</sup>	Pozytywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja w sprawie finansowania ibrutynibu w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL.

Agencja HTA	Data wydania decyzji	Stanowisko	Uzasadnienie
ONTARIO, Kanada	Styczeń 2022 <sup>115</sup>	Pozytywna rekomendacja	Finansowanie ibrutinibu w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL rozpatrywane w ramach programu wyjątkowego dostępu ( <i>Exceptional Access Program</i> (EAP))
PTAC, Nowa Zelandia	Listopad 2015 <sup>116</sup>	Pozytywna rekomendacja	Komisja rekomenduje skierowanie wniosku o finansowanie produktu Imbruvica® we wskazaniu MCL do Podkomisji ds. Leczenia Nowotworów. Komisja rekomenduje także umieszczenie wniosku o finansowanie ibrutinibu w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL (progresja choroby w ciągu 24 mies. od zastosowania przeszczepu, chemioterapii lub chemioimmunoterapii) w Wykazie Farmaceutycznym z niskim priorytetem.
SMC, Szkocja	Lipiec 2016 <sup>117</sup>	Pozytywna rekomendacja	Pozytywna rekomendacja w sprawie finansowania ibrutinibu w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL.
PBAC, Australia	Listopad 2016 <sup>118</sup> Listopad 2017 <sup>119</sup> Marzec 2018 <sup>120</sup> Listopad 2020 <sup>121</sup>	Pozytywna rekomendacja	2016/2017: PBAC nie rekomenduje finansowania ibrutinibu w ocenianym wskazaniu ze względu na brak opłacalności kosztowej oraz niewystarczającą korzyść kliniczną. 2018: Pozytywna rekomendacja w sprawie finansowania ibrutinibu w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL. 2020: pozytywna rekomendacja w sprawie finansowania ibrutinibu w dawkach 140 mg, 280 mg, 420 mg i 560 mg w takich samych wskazaniach jak obecnie finansowane w dawce 140 mg

#### 1.12.4 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20. kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka jest 29 substancji aktywnych.<sup>84</sup>

Poniżej zamieszczono dane refundacyjne dla leków stosowanych w ramach chemioterapii we wskazaniu chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7).

**Tab. 26 Dane refundacyjne produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka wg klasyfikacji ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7.<sup>84</sup>**

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności pacjenta
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym			

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności pacjenta
Bendamustinum hydrochloridum <sup>a</sup>	Bendamustine Accord® Bendamustine Glenmark® Bendamustine Zentiva®	1115.0, Bendamustyna	Bezpłatne
Bleomycin sulphate	Bleomedac®	1003.0, Bleomycinum	Bezpłatne
Bortezomibum <sup>b</sup>	Bortezomib Accord® Bortezomib Adamed® Bortezomib Glenmark® Bortezomib medac® Bortezomib SUN® Bortezomib Zentiva®	1054.0, Bortezomib	Bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac® Carboplatin - Ebewe® Carboplatin Accord® Carboplatin Pfizer®	1005.0, Carboplatinum	Bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran®	1099.0, Chlorambucilum	Bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe® Cisplatinum Accord®	1008.0, Cisplatinum	Bezpłatne
Cladribinum	Biodribin®	1009.0, Cladribinum	Bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan®	1010.1, Cyclophosphamidu m inj. 1010.2, Cyclophosphamidu m p.o.	Bezpłatne
Cytarabinum	Alexan® Cytosar®	1011.1, Cytarabinum	Bezpłatne
Dacarbazinum	Detimedac®	1012.0, Dacarbazinum	Bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS® Doxorubicinum Accord®	1014.1, Doxorubicinum	Bezpłatne

<b>Substancja czynna</b>	<b>Nazwa leku</b>	<b>Grupa limitowa</b>	<b>Poziom odpłatności pacjenta</b>
Doxorubicinum liposomanum	Caelyx® Myocet®	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	Bezpłatne
Epirubicinum	Epirubicin - Ebewe® Epirubicin Accord®	1015.0, Epirubicinum	Bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe® Etopozyd Accord®	1016.0, Etoposidum	Bezpłatne
Fludarabinum	Fludara Oral®	1017.2, Fludarabinum p.o.	Bezpłatne
Gemcitabinum <sup>c</sup>	Gemcitabinum Accord® Gemsol®	1020.0, Gemcitabinum	Bezpłatne
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva® Hydroxyurea medac®	1021.0, Hydroxycarbamidum	Bezpłatne
Idarubicin	Zavedos®	1022.0, Idarubicinum	Bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan®	1023.0, Ifosfamidum	Bezpłatne
Melphalanum	Alkeran®	1098.0, Melphalanum	Bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS®	1027.0, Mercaptopurinum	Bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe® Metotreksat Accord®	1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o	Bezpłatne
Mitoxantronum	bd	bd	bd
Pegaspargasum	Oncaspar®	1033.0, Pegaspargasum	Bezpłatne
Plerixaforum	Mozobil®	1126.0, Pleryksafor	Bezpłatne
Rituximabum	Blitzima® MabThera® Riximyo®	1035.0, Rituximabum	Bezpłatne
Thiotepum	bd	bd	bd

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności pacjenta
Tioguaninum	Lanvis®	1100.0, Tioguaninum	Bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva®	1041.0, Vincristinum	Bezpłatne

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

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

c) Wskazanie w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

## WSKAZANIE REFUNDACYJNE

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] doro-

słych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dokładna analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.

## KOMPARATORY

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.<sup>122</sup>

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (HTA) Wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.<sup>123</sup>

Zarówno opisywane wyżej wytyczne praktyki klinicznej, jak i opinie ekspertów klinicznych wypowiedziane na spotkaniach *Advisory Board* (Łódź 2014, Warszawa 2016), nie wskazują jednoznacznie na jeden złoty standard leczenia, który zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych można by traktować jako komparator.<sup>66,124</sup> Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że wybór schematu drugiej linii leczenia zależy od stosowanej poprzednio terapii (DGHO 2021, AHS 2021). Wśród preferowanych schematów leczenia, wytyczne wymieniają inhibitory BTK (NCCN 2022, DGHO 2021, AHS 2021, *Pan-London* 2020, SITC 2020, *Saudi Lymphoma Group* 2019, BSH 2018, ESMO 2017) oraz stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem (NCCN 2022, DGHO 2021, *Saudi Lymphoma Group* 2019).

Najnowsze wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (2022 r.), wśród możliwych do zastosowania schematów leczenia, wymieniają schematy z bendamustyną i rytuksymabem, a także możliwość terapii wenetoklaksem, transplantacji komórek krwiotwórczych oraz rozpoczęcia terapii komórkami CAR-T. Podobne opcje terapeutyczne, w tym schematy z bendamustyną i rytuksymabem oraz przeszczep komórek krwiotwórczych, wymieniane są w najnowszych wytycznych klinicznych opracowanych przez *Alberta Health Services* (2021 r.), *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* (2021 r.), *Pan-London* (2020 r.) oraz *Society for Immunotherapy of Cancer* (2020 r.).

Wybór schematu, który zostanie zastosowany w drugiej linii leczenia zależy nie tylko od terapii podawanej w pierwszej linii i czasu trwania odpowiedzi na nią, ale także od wieku pacjenta, stanu zdrowia w jakim się znajduje oraz odnotowanej liczby nawrotów choroby. Biorąc pod uwagę brak złotego standardu postępowania w nawrotach MCL, leczenie drugiej linii powinno być zindywidualizowane, wpływając na poprawę jakości życia pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono omówione w artykule *Szymczyk 2015* schematy leczenia stosowane w nawrotach po pierwszej linii leczenia chłoniaków z komórek płaszczą, uwzględniające badania i wytyczne kliniczne.<sup>125</sup>

**Tab. 27 Zestawienie leków i schematów leczenia stosowanych w nawrocie po leczeniu pierwszej linii chłoniaka z komórek płaszczka, na podstawie Szymczyk 2015.<sup>125</sup>**

Nazwa leku/schematu leczenia	Substancje czynne w ramach schematu leczenia
FCRM	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron
R-GemOX	rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna
R-DHAP	rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon
BR	bendamustyna, rytuksymab
RBAC	rytuksymab, bendamustyna, arabinozyd cytozyny
bortezomib*	-
temsirolimus*	-
lenalidomid*	-
ibrutynib*	-

\*monoterapia lub terapia skojarzona

### 1.13 Dotychczasowe finansowanie w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r., wskazania określone kodem ICD-10: C83 oraz C85 można leczyć piksantronem w ramach Programu Lekowego B.93: „Piksantron w leczeniu chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C83, C85)”. Kryteria włączenia do Programu Lekowego wskazują na możliwość leczenia jedynie agresywnego chłoniaka nieziarniczego z limfocytów B w 3 lub 4 linii leczenia (por. Tab. 28). Dodać trzeba, że w kryteriach włączenia do Programu nie wymieniono bezpośrednio pacjentów z MCL. Liczba pacjentów leczonych piksantronem w ramach Programu jest niewielka (64 chorych w 2021 roku) i prawdopodobnie nie obejmuje pacjentów z MCL ze względu na szeroki zakres wskazań przypisanych do kodów ICD-10: C83 i C85 oraz brak rejestracji piksantronu w leczeniu MCL.

**Tab. 28 Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z Programu Lekowego B.93.: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85)”.**<sup>84</sup>

Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
<ul style="list-style-type: none"> <li>- potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczy z limfocytów B (ICD-10: C83, C85);</li> <li>- wiek <math>\geq 18</math> rok życia;</li> <li>- stan sprawności według WHO 0-2;</li> <li>- udokumentowane niepowodzenie 2-giej lub 3-ciej linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3 lub 4 linii leczenia);</li> <li>- LVEF <math>\geq 45\%</math> - ocena metodą ECHO; niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nadwrażliwość na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- bezwzględna liczba neutrofilów <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> lub liczba płytek krwi <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math>, o ile nie wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka;</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>- całkowity poziom bilirubiny <math>\geq 1,5 \times</math> GGN, kreatyniny <math>\geq 1,5 \times</math> GGN, AspAT oraz ALAT <math>\geq 2 \times</math> GGN (w przypadku zajęcia wątroby <math>\geq 5 \times</math> GGN).</li> </ul>



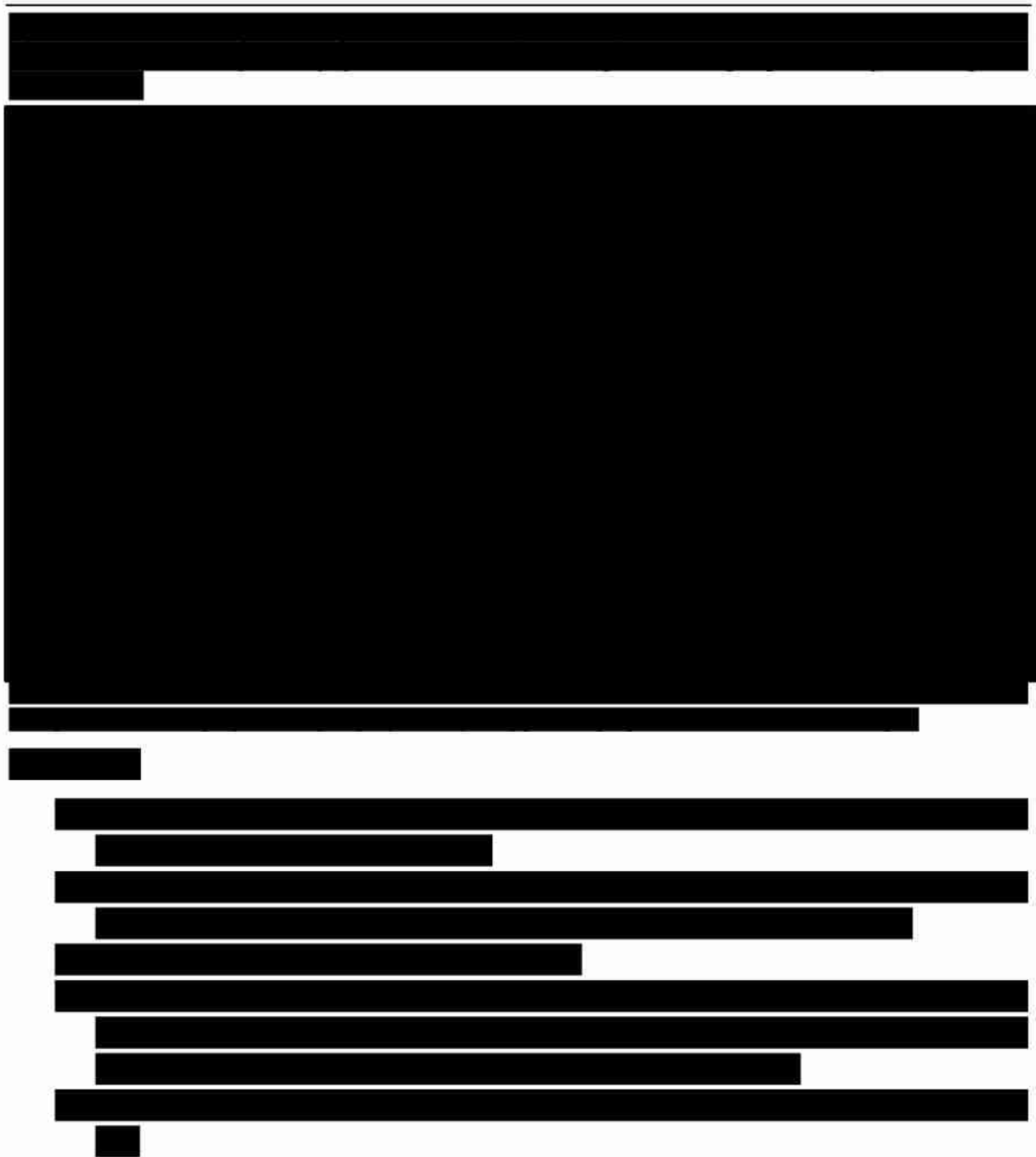
Kryteria kwalifikacji do programu	Kryteria wyłączenia z programu
-	
<p><b>Określenie czasu leczenia w programie:</b>            Leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli z zastrzeżeniem zakończenia udziału w programie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- progresji choroby;</li> <li>- wystąpienia objawów nadwrażliwości na piksantron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>- stanu sprawności wg WHO 3-4;</li> <li>- kardiotoxyczności 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymującego się spadku LVEF <math>\geq 15\%</math> w stosunku do stanu wyjściowego, nie ustępujących pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</li> <li>- utrzymującej się powyżej 28 dni toksyczności spowodowanej lekiem, 3. lub 4. stopnia (innej niż kardiotoxyczność, nudności i wymioty) nie ustępującej pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</li> <li>- ciąży.</li> </ul>	

### 1.14 Wybór komparatora zgodnego z istniejącą praktyką i wytycznymi postępowania klinicznego

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego uwzględniające kilka możliwych sposobów leczenia nawrotowego MCL decyzję o wyborze właściwego, tj. zgodnego z istniejącą praktyką komparatora, zdecydowano się podjąć w oparciu o opinię ekspertów. Na spotkaniu dot. produktu leczniczego Imbruvica® w MCL (5 listopada 2014 r., Łódź) eksperci kliniczni wskazali na dwa komparatory stosowane w Polsce w dwóch subpopulacjach: młodszej ( $\leq 65$  r.ż.) i starszej ( $> 65$  r.ż.). W grupie młodszej zaproponowali komparator R-IVAC, natomiast w grupie starszej FCR. O ile dla komparatora FCR udało się odnaleźć jedno badanie obserwacyjne dot. skuteczności w leczeniu chorych z opornym lub nawracającym MCL, o tyle dla schematu R-IVAC nie ma żadnych badań dokumentujących jego skuteczność w nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniaku z komórek płaszczka. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić dodatkowe wyszukiwania dla potencjalnych trzech innych komparatorów wskazanych alternatywnie przez ekspertów oraz przez wytyczne kliniczne - tj. R-ESHAP, R-DHAP, R-CHOP. W rezultacie odnaleziono jedynie jedno badanie dotyczące skuteczności schematu CHOP±R, natomiast nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności dla pozostałych schematów stosowanych w populacji chorych z postępującym lub nawrotowym MCL. W konsekwencji przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie pod kątem publikacji opublikowanych w postaci pełnego tekstu, zawierających samodzielne wyniki skuteczności różnych schematów leczenia w populacji chorych (minimum 10) z postępującym lub nawrotowym MCL. Ostatecznie odnaleziono badania kliniczne dla potencjalnych 16 komparatorów. Należy jednak zaznaczyć, że często były to badania niskiej wiarygodności, obserwacyjne, o małej liczebności populacji i z wynikami odnoszonymi się głównie do odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie (ORR, CR, PR). Nie kwalifikowano badań, które dotyczyły schematów bądź leków nierefundowanych w Polsce lub refundowanych w innym wskazaniu, oraz w sytuacjach, kiedy choć jeden środek terapeutyczny obecny w schemacie nie był refundowany w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka (C 83.1, C

85.7). Procedura taka miała miejsce w przypadku nowych leków, jak temsirolimus, bortezomib, lenalidomid ze względu na brak ich refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, oraz w przypadku schematów leczenia np. zawierających nierefundowaną w MCL oksaliplatynę (m.in. R-GemOX). [REDACTED]

W czasie trwania procesu wyboru komparatora, do katalogu leków refundowanych, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 24 czerwca 2015 r., weszła bendamustyna, stosowana do tej pory w ramach programu lekowego leczenia indolentnych postaci chłoniaków nieziarniczych (por. Rozdz. 0).<sup>127</sup> Ograniczenie zastosowania bendamustyny do PL uniemożliwiło zastosowanie jej w terapii skojarzonej z rytuksymabem, które to połączenie jest jednym z najczęściej zalecanych wg wytycznych schematów leczenia nawrotów MCL, zarówno w populacji chorych młodszych, jak i starszych.<sup>21</sup> Eksperti kliniczni wskazują, że schemat BR ma szansę stać się powszechnie uznawaną praktyką kliniczną w leczeniu MCL w Polsce.<sup>124</sup>



zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z tzw. „wyborem lekarza”. Jest to koncepcja, w której określa się kilka wybranych sposobów leczenia MCL, a poszczególne dla nich wyniki są uśrednione. Wydaje się, że w przypadku tak dużego rozrzutu możliwości leczenia MCL zagregowane dane o skuteczności i bezpieczeństwie w sposób możliwie najbardziej wiarygodny oddadzą rzeczywistą praktykę kliniczną.

Poniżej zestawiono odnalezione dane o badaniach klinicznych dla proponowanych przez wytyczne i ekspertów komparatorów oraz opis komparatora: terapia standardowa.

## 1.15 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych dla wybranych schematów leczenia stosowanych w nawracającym lub opornym na leczenie MCL

W ramach przeprowadzanego wyszukiwania badań klinicznych w leczeniu nawracającego i opornego chłoniaka z komórek płaszczka odnaleziono publikacje dla 16 potencjalnych komparatorów (por. Tab. 29). Za kryteria włączenia badań przyjmowano m.in. publikację pełnotekstową, wyniki dla populacji po co najmniej jednej linii leczenia, badania dot. schematów leczenia zawierających leki refundowane w Polsce, oraz wielkość populacji określoną arbitralnie na co najmniej 10 osób.

Tab. 29 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych w procesie wyboru komparatora.

Schemat leczenia	Opis schematu leczenia	Liczba odnalezionych publikacji	Referencje do publikacji
FCR	fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab	1	Smith 2018 <sup>128</sup>
R-HyperCVAD/RMC	rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon/ rytuksymab, metotreksat, cytarabina	1	Wang 2008 <sup>129</sup>
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednisolon	1	Furtado 2015 <sup>130</sup>
CHOP±R	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednisolon ± rytuksymab	1	Smith 2018 <sup>128</sup>
FCMR	rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron	1	Forstpointer 2004 <sup>131</sup>
FCM	fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron	1	Forstpointer 2004 <sup>131</sup>
GMR	gemcytabina, mitoksantron, rytuksymab	1	Garbo 2009 <sup>132</sup>
P±DG	cisplatyna ± gemcytabina, deksametason	1	Morschhauser 2007 <sup>133</sup>
R	rytuksymab	2	Foran 2000 <sup>134</sup> , Igarashi 2002 <sup>135</sup> , Ghielmini 2005 <sup>136</sup>
FC	fludarabina + cyklofosfamid	1	Cohen 2001 <sup>137</sup> , Smith 2018 <sup>128</sup>
RCh	rytuksymab, chlorambucyl	1	Bauwens 2005 <sup>138</sup>
Ch±R	chlorambucyl ± rytuksymab	1	Smith 2018 <sup>128</sup>
CMC	kladrybina, mitoksantron, cyklofosfamid	1	Robak 2007 <sup>139</sup>
BR	bendamustyna, rytuksymab	5	Rummel 2005 <sup>140</sup> , Robinson 2008 <sup>141</sup> , Rigacci 2012 <sup>142</sup> , Czuczman 2015 <sup>143</sup> , Rummel

Schemat leczenia	Opis schematu leczenia	Liczba odnalezionych publikacji	Referencje do publikacji
			2016 <sup>144</sup>
B±R	bendamustyna ± rytuksymab	1	Smith 2018 <sup>128</sup>
FR	fludarabina, rytuksymab	1	Rummel 2016 <sup>144</sup>

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania kliniczne charakteryzują się niską wiarygodnością. Są to badania w znacznej części niekontrolowane, obserwacyjne, a liczebność populacji z nawracającym lub opornym na leczenie MCL oscyluje średnio wokół 20 chorych (por. Tab. 30). Znaczna większość badań dotyczy populacji pacjentów z zaawansowaną chorobą (III/IV wg Ann Arbor), w dobrym stanie sprawności (ECOG 0-1), jednak długość i sposób uprzedniego leczenia pacjentów są znacznie zróżnicowane, co ma bezpośredni wpływ na ich rokowanie (por. Tab. 31– Tab. 35). W badaniach oceniano przede wszystkim odpowiedź na leczenie, rzadziej przeżycie wolne od progresji (PFS) czy przeżycie całkowite (OS) (por. Tab. 36). Odnalezione badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego z ibrutynibem.

Tab. 30 Zestawienie danych metodologicznych odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Smith 2018	14, UK	335 (233 z opornym/nawrotowym MCL, w tym 106 leczonych schematami chemioterapii refundowanymi w Polsce)	Pacjenci zdiagnozowani w okresie wrzesień 2004–sierpień 2015 i obserwowani do marca 2017	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym oraz nawrotowym lub opornym MCL	FC (fludarabina + cyklofosfamid, N = 10) FCR (fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab, N = 20) CHOP±R (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednisolon ± rytuksymab, N = 37) Ch±R (chlorambucyl ± rytuksymab, N = 19) B±R (bendamustyna ± rytuksymab, N = 20) Brak danych o dawkowaniu leków	brak	badanie obserwacyjne, IVA wg AOT-MiT
Cohen 2001	1, NY, USA (dane z bazy danych Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)	30 (w tym 20 wcześniej leczonych)	mediana czasu obserwacji: 16,1 miesiący	Chorzy z MCL, nowo zdiagnozowani lub z nawrotowym/opornym MCL.	FC (fludarabina + cyklofosfamid) cyklofosfamid: 1000 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; (N=24) cyklofosfamid: 500-800 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; (N=5) cyklofosfamid: 275 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-3; (N=1) fludarabina: 20-25 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-4/5; (N=24) fludarabina: 25 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-	brak	badanie retrospektywne, z pojedynczym ramieniem, IVB wg AOT-MiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
					3/4; (N=5) fludarabina: 25 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-3; (N=1) cykl: 21-28 dni; (N=20)		
Forstpointer 2004	61	128 (w tym 48 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 18 miesięcy;	Chorzy z nawrotnym lub opornym FL, MCL lub chłoniakiem limfoplazmatycznym (MW)	FCM (fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) fludarabina: 25 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 1-3; cyklofosfamid: 200 mg/m <sup>2</sup> , wlew przez 4h, dzień: 1-3; mitoksantron: 8 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 1; cykl: 4 tygodnie; w sumie 4 cykle; (N=24)	R-FCM (rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron) rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 0; fludarabina: 25 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 1-3; cyklofosfamid: 200 mg/m <sup>2</sup> , wlew przez 4h, dzień: 1-3; mitoksantron: 8 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 1; cykl: 4 tygodnie; w sumie 4 cykle; (N=24)	wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, open-label badanie III fazy, IIA wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Wang 2008	1, Texas, USA	29	mediana liczby cykli: 5 (1-7); mediana czasu obserwacji: 40 miesięcy;	Chorzy z nawrotnym lub opornym, agresywnym MCL	<p>CYKL 1: R+hyperCVAD (rytuksymab+cyklofosfamid+winkrystyna+doksorubicyna+deksametason) rytuksymab: 375 mg/m<sup>2</sup>, dzień: 1; cyklofosfamid: 300 mg/m<sup>2</sup>, IV przez 3h co 12h (6 dawek), dzień: 2-4; mesna: 600 mg/m<sup>2</sup>, IV przez 24h, podawanie rozpoczęte na 1h przed podaniem cyklofosfamidu, dzień: 2-4; doksorubicyna: 16,6mg/m<sup>2</sup>, IV przez 24h, dzień: 5-7; winkrystyna: 1,4 mg/m<sup>2</sup>, IV 12h po ostatniej dawce cyklofosfamidu, dzień: 4/5, 12; deksametason: 40 mg, doustnie lub IV, dzień: 2-5, 12-15.</p> <p>CYKL 2: R+metotreksat+cytarabina (rytuksymab+metotreksat+cytarabina) rytuksymab: 375 mg/m<sup>2</sup>, dzień: 1; metotreksat: 200 mg/m<sup>2</sup>, IV przez 2h, dzień: 2;</p>	brak	prospektywne, open-label, badanie II fazy, IVA wg AOT-MiT



Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
					metotreksat: 800 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 22h, dzień: 2; cytarabina: 3000 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 2h co 12h (4 dawki), dzień: 3-4; Cykl wynosi 21 dni. Terapia trwająca od 6 do 8 cykli. (N=29)		
Foran 2000	19, Anglia, Francja, Szwajcaria	120 (w tym 40 z opornym lub nawrotowym MCL)	4 tygodnie (czas leczenia)	Populacja chorych nieleczonych oraz z nawrotowym lub opornym MCL, chorych z IMC oraz SLL	Rytuksymab rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień przez 4 tygodnie, IV (N=40)	brak	wieloośrodkowe, otwarte, badanie II fazy, IVA wg AOT-MiT
Igarashi 2002	17, Japonia	90 (w tym 17 z MCL)		Chorzy z nawrotowymi chłoniakami z komórek B i z MCL	Rytuksymab rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień przez 4 tygodnie, IV (N=17)	brak	wieloośrodkowe, badanie II fazy, IVA wg AOT-MiT
Ghielmini 2005	23, bd	104 (54 z uprzednio leczonym)	mediana czasu obserwacji: 29 miesięcy	Pacjenci z nowo zdiagnozowanym oraz nawrotowym lub opornym MCL	Faza indukcyjna: rytuksymab rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> raz na tydzień przez 4 tygodnie, następnie randomizacja pacjentów ze stabilną chorobą lub odpowiedzią na leczenie (PR lub CR) w 12 tyg. od rozpoczęcia		randomizowane, wieloośrodkowe badanie w ukła-

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
		MCL)			terapii		dzie grup równoległych, IIA wg AOTMiT
					Randomizacja: brak leczenia (N = 27 - dotyczy populacji całkowitej)	Randomizacja: rytuksymab rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> pojedyncza infuzja w 12 tyg. oraz ponownie w 5, 7 oraz 9 mies. (N = 34 - dotyczy populacji całkowitej)	
Furtado 2015	23, UK	46	rekrutacja: kwiecień 2007 - sierpień 2011; mediana czasu obserwacji (follow-up): 34 miesiące;	Chorzy z opornym lub nawrotowym MCL	CHOP (cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna+prednisolon) cyklofosfamid: 750 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; doksorubicyna: 50 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; winkrystyna: 1,4-2 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; prednisolon: 100 mg/d, dzień: 1-5; cykl: 21 dni; (N=23)	CHOP+bortezomib (cyklofosfamid+doksorubicyna+winkrystyna+prednisolon+bortezomib) cyklofosfamid: 750 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; doksorubicyna: 50 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; winkrystyna: 1,4-2 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; prednisolon: 100 mg/d, dzień: 1-5;	randomizowane, wielośrodkowe badanie II fazy, w układzie równoległym, IIA wg AOTMiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
						bortezomib: 1,6 mg/m <sup>2</sup> , dzień 1 i 8; cykl: 21 dni, do 8 cykli leczenia; (N=23)	
Bauwens 2005	1, Belgia	14 (w tym 12 wcześniej leczonych)	bd	Chorzy z MCL, nowo zdiagnozowani lub z nawrotnym/opornym MCL.	Rytuksymab + Chlorambucyl chlorambucyl: 6 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-14, w każdym miesiącu; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dawka tygodniowa, przez 4 tyg., przed podaniem chlorambucylu (N=1); rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1, przez 4 cykle, w trakcie leczenia chlorambucylem (N=11); rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1,7; przez 2 cykle, w trakcie leczenia chlorambucylem (N=2); (N=12)	brak	badanie z pojedynczym ramieniem, IVB wg AOT-MiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Robak 2007	1, Łódź, Polska	36 (w tym 14 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 3 miesiące	Chorzy na odporne lub nawrotowe chłoniaki nieziarnicze.	CMC (kladrybina+mitoksantron+ cyklofosfamid) kladrybina: 0,12 mg/kg/d, IV przez 2h, dzień: 1-3; mitoksantron: 10 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; cyklofosfamid: 650 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; cykl: 4 tygodnie; (N=14)	brak	badanie z pojedynczym ramieniem IVB wg AOT-MiT
Garbo 2009	bd	15	mediana czasu obserwacji: 10,7 miesięcy	Chorzy z nawrotowym lub opornym MCL	GMR (gemcytabina+mitoksantron+rytuksymab) gemcytabina: 900 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30-60 min, dzień: 1 i 8; mitoksantron: 10 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 5-10 min, dzień: 1; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , IV, dzień: 1; cykl: 21 dni, mediana liczby cykli: 6; (N=15)	brak	wieloośrodkowe, prospektywne, open-label, nierandomizowane badanie II fazy, IVA wg AOT-MiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Morschhauser 2007	9, Francja	30	mediana czasu obserwacji: 38,8 miesięcy (PDG), 29,6 miesięcy (DG)	Chorzy z nawrotnym lub opornym MCL	PDG (N=18), DG (N=12) (gemcytabina+deksametason+cisplatyna) gemcytabina: 1000 mg/m <sup>2</sup> , 30-minutowy wlew, dzień: 1 i 8; deksametason: 40 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-4; cisplatyna 100 mg/m <sup>2</sup> , 1-godzinny wlew, dzień: 1, podawana chorym w wieku poniżej 70 lat; cykl: 21 dni, maksymalnie do 6 cykli;	brak	wieloośrodkowe, open-label, prospektywne, badanie II fazy z pojedynczym ramieniem IVA wg AOT-MiT
Rummel 2005	12, Niemcy	63 (w tym 16 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 20 miesięcy	Chorzy z nawrotnymi (1-3 nawrót) lub opornymi MCL lub chłoniakami niskiej złośliwości	BR (bendamustyna+rytuksymab) bendamustyna: 90 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 1-2; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1 (max 4 cykle), tydzień przed rozpoczęciem leczenia oraz tydzień po zakończeniu 4 -ego cyklu; cykl: 4 tygodnie (N=16)	brak	wieloośrodkowe, badanie II fazy, open-label, IVA wg AOT-MiT

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
Robinson 2008	22, USA, Kanada, Australia	67 (w tym 12 z MCL)	bd	Chorzy z nawrotowymi indolentnymi chłoniakami z komórek B lub MCL z brakiem oporności na rytuksymab	BR (bendamustyna+rytuksymab) bendamustyna: 90 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 2-3; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; tydzień przed rozpoczęciem leczenia oraz tydzień po zakończeniu 4 - ego cyklu; cykl: 28 dni (4-6 cykli) (N=12)	brak	wieloośrodkowe, badanie II fazy, open-label, IVA wg AOT-MiT
Rigacci 2012	24, Włochy	175 (w tym 22 z MCL leczonych BR)	mediana czasu obserwacji: 10 miesięcy	Chorzy z nawrotowymi lub opornymi chłoniakami niezaiarniczymi	B±R - bendamustyna: 90 mg/m <sup>2</sup> , przez 2 dni co 4 tygodnie; - bendamustyna: 90 mg/m <sup>2</sup> , przez 2 dni; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1, co 4 tygodnie; - bendamustyna: 60 mg/m <sup>2</sup> , przez 2 dni; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1, co 3 tygodnie; (N=22)	brak	wieloośrodkowe, retrospektywne, IVB wg AOT-MiT
Czuczman 2015	bd, USA	45	24 tygodnie - czas trwania leczenia; Każdy pacjent obserwowany 3 lata.	Chorzy nawrotowym/opornym MCL, wariant nieblastoidnym	BR bendamustyna: 90 mg/m <sup>2</sup> , IV, dzień: 1-2; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , IV, dzień: 1; Planowane 6 cykli leczenia (28-dniowe). Maksymalnie 8 cykli.	brak	wieloośrodkowe, badanie open-label, z pojedynczym ramieniem, badanie II fazy,

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N, dot. R/R MCL)	Porównanie (N)	Metoda badania
					(N=45), z czego 6 cykli ukończyło 39 chorych		IVA wg AOTMiT
Rummel 2016	55, Niemcy	219 (w tym 47 z MCL)	mediana czasu obserwacji: 96 miesięcy	Chorzy z nawrotowymi, indolentnymi chłoniakami nie-Hodgkina i chłoniakiem z komórek płaszczka	BR (bendamustyna+rytuksymab) bendamustyna: 90 mg/m <sup>2</sup> , IV przez 30 min, dzień: 1-2; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; cykl: 28 dni (max 6 cykli) (N=24)	FR (fludarabina+rytuksymab) fludarabina: 25 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1-3; rytuksymab: 375 mg/m <sup>2</sup> , dzień: 1; cykl: 28 dni (max 6 cykli) (N=23)	wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, open-label, IIA wg AOTMiT

Tab. 31 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.1.

Populacja/ Badania i komparator	Cohen 2001	Forstpointer 2004	Forstpointer 2004
	FC	FCM	R-FCM
Zakres opisu	opis dla całej populacji		
Liczba pacjentów, N	30	128	128
R/R MCL, n (%)	20 (67%)	24 (19%)	24 (19%)
Wiek	opis tylko dla populacji z MCL		
mediana	64	63	65
zakres (lub IQR)	45-81	42-77	49-75
≥ 65 lat			
Płeć, n (%)			
Mężczyźni	25 (83%)	18 (75%)	19 (79%)
Kobiety	5 (17%)	6 (25%)	5 (21%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	20 (67%)	nd	nd
Skala ECOG, n (%)			
0-1	4 (13%)		
2	26 (87%)		
>2			
Skala WHO			
0			
1			
2			
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)			
I	0 (0%)		
II			
III	30 (100%)		
IV			
Liczba poprzednich terapii			
mediana			
zakres			



Populacja/ Badania i komparator	Cohen 2001	Forstpointer 2004	Forstpointer 2004
	FC	FCM	R-FCM
≥3, n (%)			
2, n (%)		5 (21%)	8 (33%)
1, n (%)		15 (63%)	12 (50%)
>2, n (%)		4 (17%)	4 (17%)
średnia (SD)			
1-2			
3-5			
>5			
Wskaźnik MIPI, n (%)			
Niskie ryzyko			
Umiarkowane ryzyko			
Wysokie ryzyko			
Wskaźnik IPI, n (%)			
0-1			
2			
3			
4-5			
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)			
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)			
Choroba oporna, n (%)			
Choroba zaawansowana, n (%)			
Choroba nawrotowa, n (%)			
Obecność B-objawów		5 (21%)	9 (38%)
Podwyższone stężenie LDH	14 (47%) LDH>200	10 (43%)	6 (26%)
Poprzednia terapia, n (%)			
Hyper-CVAD			
Przeszczep		0 (0%) <i>Previous PBCT</i>	3 (13%) <i>Previous PBCT</i>
Lenalidomid			

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczą (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.

Populacja/ Badania i komparator	Cohen 2001	Forstpointer 2004	Forstpointer 2004
	FC	FCM	R-FCM
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab			
Fludarabina			
Doksorubicyna			
Radioterapia			
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab			
CHOP			
Bortezomib			
CHOP, rytuksymab, bortezomib			
Analogi Puryny			
Radioimmunoterapia			
Środek alkilujący			
Antracykliny			
Terapia wysokich dawek			
Inne			
Chemioterapia			
Chemioterapia i radioterapia			
Kladrybina + mitoksantron			
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)			
Bleomycyna			
Bendamustyna			
Fludarabina + epirubicyna			
COP			
Czas od diagnozy (zakres), miesiące			
Zajęcie pozawęzłowe			
Szpicik kostny		17 (70%)	18 (77%)
Wątroba		1 (5%)	2 (10%)
Przewód pokarmowy		7 (30%)	6 (26%)
Śledziona		11 (47%)	9 (39%)

Populacja/ Badania i komparator	Cohen 2001	Forstpointer 2004	Forstpointer 2004
	FC	FCM	R-FCM
Płuca			
Krew obwodowa			
Inne			

Tab. 32 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.2.

Populacja/ Badania i komparator	Wang 2008	Foran 2000	Igarashi 2002	Ghielmini 2005	Furtado 2015
	R+hyperCVAD	Rytuksymab			CHOP
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis tylko dla populacji z MCL	opis tylko dla populacji z MCL	opis dla całej populacji (rytuksymab w fazie indukcyjnej, przed randomizacją, stosowany przez 4 tyg.)	opis tylko dla populacji z MCL
Liczba pacjentów, N	29	120	90	104	46
R/R MCL, n (%)	29 (100%)	40 (33%)	13 (14%)	54 (52%)	23 (50%)
Wiek					
mediana	63	63	56	65	71
zakres (lub IQR)	45-78	49-83	42-73	41-83	50-83
≥ 65 lat					
Płeć, n (%)	male:female ratio	male:female ratio	male:female ratio		
Mężczyźni	5	31	11	33 (32%)	21 (91%)
Kobiety	1	9	2	71 (68%)	2 (9%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	nd	nd	nd	54 (52%)	nd
Skala ECOG, n (%)					
0-1			13 (100%)	97 (93%)	16 (70%)
2			0	7 (7%)	6 (26%)
>2			0	0 (0%)	0 (0%)
Skala WHO					
0		19 (48%)			
1		15 (38%)			
2		6 (15%)			
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)					
I			0		2 (9%)
II			0	8 (8%)	1 (4%)
III	24 (96%)		3 (23%)	19 (18%)	5 (22%)
IV			10 (77%)	75 (72%)	15 (65%)

Populacja/ Badania i komparator	Wang 2008	Foran 2000	Igarashi 2002	Ghielmini 2005	Furtado 2015
	R+hyperCVAD	Rytuksymab		CHOP	
Liczba poprzednich terapii					
mediana	1	3	1	2	
zakres	1-5	1-7	1-9	1-4	
≥3, n (%)					
2, n (%)					
1, n (%)					
>2, n (%)					
średnia (SD)					
1-2					
3-5					
>5					
Wskaźnik MIPI, n (%)					
Niskie ryzyko	2 (8%)				
Umiarkowane ryzyko	3 (12%)				
Wysokie ryzyko	20 (80%)				
Wskaźnik IPI, n (%)					
0-1	0		3 (23%)		
2	7 (28%)		8 (62%)		
3	13 (52%)		2 (15%)		
4-5	5 (20%)		0 (0%)		
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)					
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)			0 (0%)	59 (57%)	
Choroba oporna, n (%)					
Choroba zaawansowana, n (%)					
Choroba nawrotowa, n (%)					
Obecność B-objawów		11 (85%)		34 (33%)	
Podwyższone stężenie LDH			2 (15%)	37 (36%)	

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.

Populacja/ Badania i komparator	Wang 2008	Foran 2000	Igarashi 2002	Ghielmini 2005	Furtado 2015
	R+hyperCVAD	Rytuksymab			CHOP
Poprzednia terapia, n (%)					
Hyper-CVAD	4 (14%)				
Przeszczep	5 (17%) <i>Autologous stem cell transplantation or TBI</i>				
Lenalidomid					
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab	18 (62%)				4 (17%)
Fludarabina	5 (17%)	10 (25%)			
Doksorubicyna	21 (72%)				
Radioterapia	9 (31%)				
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab	2 (7%)				
CHOP					
Bortezomib					
CHOP, rytuksymab, bortezomib					
Analogi Puryny					
Radioimmunoterapia					
Środek alkilujący		23 (58%)			
Antracykliny		22 (55%)			
Terapia wysokich dawek		7 (18%)			
Inne		24 (60%)			
Chemioterapia			9 (69%)	66 (63%)	
Chemioterapia i radioterapia			4 (31%)		
Kladrybina + mitoksantron					
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)					
Bleomycyna					
Bendamustyna					
Fludarabina + epirubicyna					
COP					

Populacja/ Badania i komparator	Wang 2008	Foran 2000	Igarashi 2002	Ghielmini 2005	Furtado 2015
	R+hyperCVAD	Rytuksymab			CHOP
Czas od diagnozy (zakres), miesiące	2 lata (1-13)			Mediana (zakres) czasu trwania choroby: 0,9 (0-11)	19,7 (2,4-91,1)
Zajęcie pozawęzłowe					
Szpik kostny			6 (46%)		
Wątroba			1 (8%)		
Przewód pokarmowy			4 (31%)		
Śledziona			2 (15%)		
Płuca			0 (0%)		
Krew obwodowa			2 (15%)		
Inne			1 (8%)		

Tab. 33 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.3.

Populacja/ Badania i komparator	Bauwens 2005	Robak 2007	Garbo 2009
	Rytuksymab + Chlorambucyl	CMC	GMR
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji
Liczba pacjentów, N	14	36	16
R/R MCL, n (%)	12 (86%)	14 (39%)	14 (88%)
Wiek			
mediana	63	59	74
zakres (lub IQR)	43-74	19-83	41-81
≥ 65 lat			
Płeć, n (%)	male:female ratio		
Mężczyźni	9	23 (64%)	11 (69%)
Kobiety	5	13 (36%)	5 (31%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	12 (86%)	nd	nd
Skala ECOG, n (%)			
0-1			15 (94%)
2			1 (6%)
>2			
Skala WHO			
0			
1			
2			
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)			
I			
II			
III	13 (93%)	32 (89%)	2 (13%)
IV			14 (88%)
Liczba poprzednich terapii			
mediana	1		



Populacja/ Badania i komparator	Bauwens 2005	Robak 2007	Garbo 2009
	Rytuksymab + Chlorambucyl	CMC	GMR
zakres	1-3		
≥3, n (%)		10 (28%)	
2, n (%)		9 (25%)	
1, n (%)		17 (47%)	
>2, n (%)			
średnia (SD)			
1-2			
3-5			
>5			
Wskaźnik MIPI, n (%)			
Niskie ryzyko			
Umiarkowane ryzyko			
Wysokie ryzyko			
Wskaźnik IPI, n (%)			
0-1	3 (21%)		
2	7 (50%)		
3			
4-5	4 (29%)		
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)		23 (64%)	
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)			
Choroba oporna, n (%)			
Choroba zaawansowana, n (%)			
Choroba nawrotowa, n (%)			
Obecność B-objawów		23 (64%)	
Podwyższone stężenie LDH	9 (64%)	27 (75%)	
Poprzednia terapia, n (%)			
Hyper-CVAD			
Przeszczep	8 (57%)		

*Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.*

Populacja/ Badania i komparator	Bauwens 2005	Robak 2007	Garbo 2009
	Rytuksymab + Chlorambucyl	CMC	GMR
Lenalidomid			
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab	1 (7%)		
Fludarabina			
Doksorubicyna			
Radioterapia	2 (14%)	3 (8%)	2 (13%)
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab			
CHOP			
Bortezomib			
CHOP, rytuksymab, bortezomib			
Analogi Puryny			
Radioimmunoterapia			
Środek alkilujący	12 (86%)		
Antracykliny			
Terapia wysokich dawek			
Inne			5 (31%)
Chemioterapia			16 (100%)
Chemioterapia i radioterapia			
Kladrybina + mitoksantron			
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)			
Bleomycyna			
Bendamustyna			
Fludarabina + epirubicyna			
COP			
Czas od diagnozy (zakres), miesiące			
Zajęcie pozawęzłowe			
Szpicik kostny	10 (71%)	21 (58%)	
Wątroba			
Przewód pokarmowy			

Populacja/ Badania i komparator	Bauwens 2005	Robak 2007	Garbo 2009
	Rytuksymab + Chlorambucyl	CMC	GMR
Śledziona			
Płuca			
Krew obwodowa	12 (86%)		
Inne			

Tab. 34 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.4.

Populacja/ Badania i komparator	Morschhauser 2007 PDG	Morschhauser 2007 DG	Rummel 2005 BR	Robinson 2008 BR	Rigacci 2012 B±R	Czuczman 2015 BR
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis tylko dla populacji z MCL	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji
Liczba pacjentów, N	18	12	63	66	175	45
R/R MCL, n (%)	18 (100%)	12 (100%)	16 (25%)	12 (18%)	30 (17%)	45
Wiek						
mediana	60	76	66	60	69	70
zakres (lub IQR)	47-69	70-81	49-81	40-84	26-87	48-88
≥ 65 lat						
Płeć, n (%)	male:female ratio	male:female ratio				
Mężczyźni	13	9	13 (81%)	39 (59%)	108 (62%)	32 (71%)
Kobiety	5	3	3 (19%)	27 (41%)	67 (36%)	13 (29%)
Odsetek poprzednio leczonych, n (%)	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Skala ECOG, n (%)						
0-1						
2						
>2						
Skala WHO						
0	9 (50%)	4 (33%)		63 (95%)		
1	5 (28%)	6 (50%)				
2	4 (22%)	2 (17%)		3 (5%)		
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)						
I						
II	2 (11%)	3 (25%)		12 (18%)		4 (9%)
III			5 (31%)		155 (89%)	4 (9%)
IV	16 (89%)	9 (75%)	11 (69%)	54 (82%)		37 (82%)
Liczba poprzednich terapii						

Populacja/ Badania i komparator	Morschhauser 2007	Morschhauser 2007	Rummel 2005	Robinson 2008	Rigacci 2012	Czuczman 2015
	PDG	DG	BR	BR	B±R	BR
mediana					1	3
zakres					1-4	1-4
≥3, n (%)					7 (11%)	
2, n (%)					21 (33%)	
1, n (%)					36 (56%)	
>2, n (%)						
średnia (SD)						
1-2						
3-5						
>5						
Wskaźnik MIPI, n (%)						4 (1,6)
Niskie ryzyko						24 (53%)
Umiarkowane ryzyko						12 (27%)
Wysokie ryzyko						9 (20)
Wskaźnik IPI, n (%)	*aaIPI	*aaIPI				
0-1	11 (61%)	6 (50%)				
2	5 (28%)	5 (42%)				
3	2 (11%)	1 (8%)				
4-5						
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)						
Co najmniej jeden węzeł ≥ 5cm, n (%)						
Choroba oporna, n (%)				7 (44%)		24 (53%)
Choroba zaawansowana, n (%)						
Choroba nawrotowa, n (%)						21 (47%)
Obecność B-objawów						9 (20%)
Podwyższone stężenie LDH	5 (28%)	7 (58%)				

*Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczu (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.*

Populacja/ Badania i komparator	Morschhauser 2007	Morschhauser 2007	Rummel 2005	Robinson 2008	Rigacci 2012	Czuczman 2015
	PDG	DG	BR	BR	B±R	BR
Poprzednia terapia, n (%)						
Hyper-CVAD						
Przeszczep					37 (21%)	1 (2%) auto
Lenalidomid						
Rytuksymab lub schemat zawierający rytuksymab				37 (56%)	136 (78%)	45 (100%)
Fludarabina						
Doksorubicyna						
Radioterapia						8 (18%)
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab						
CHOP			5 (31%)			
Bortezomib						
CHOP, rytuksymab, bortezomib						
Analogi Puryny				15 (23%)		9 (20%)
Radioimmunoterapia						
Środek alkilujący				56 (85%)		44 (98%)
Antracykliny				38 (58%)		
Terapia wysokich dawek						
Inne						9 (20%)
Chemioterapia				64 (97%)		45 (100%)
Chemioterapia i radioterapia						
Kladrybina + mitoksantron			4 (25%)			
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)			7 (44%)			
Bleomycyna			1 (6%)			
Bendamustyna			1 (6%)			
Fludarabina + epirubicyna			1 (6%)			

Populacja/ Badania i komparator	Morschhauser 2007	Morschhauser 2007	Rummel 2005	Robinson 2008	Rigacci 2012	Czuczman 2015
	PDG	DG	BR	BR	B±R	BR
COP			1 (6%)			
Czas od diagnozy (zakres), miesiące						
Zajęcie pozawęzłowe						
Szpik kostny	13 (72%)	7 (58%)	11 (69%)			
Wątroba						
Przewód pokarmowy	2 (11%)	5 (42%)	3 (19%)			
Śledziona						
Płuca						
Krew obwodowa	6 (33%)	2 (17%)				
Inne						

Tab. 35 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.5.

Populacja/ Badania i komparator	Rummel 2016	Rummel 2016	Smith 2018
	BR	FR	FC, FCR, CHOP±R, Ch±R, B±R
Zakres opisu	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji	opis dla całej populacji
Liczba pacjentów, N	114	105	335
R/R MCL, n (%)	24 (21%)	23 (22%)	233 (70%)
Wiek			
mediana	68,5	66,4	74,0
zakres (lub IQR)	59,0-74,0	59,3-73,7	34,6-96,3
≥ 65 lat	≥ 70 lat: 43 (38%)	≥ 70 lat: 37 (35%)	≥ 70 lat: 203 (61%)
Płeć, n (%)			
Mężczyźni			223 (67%)
Kobiety			112 (33%)
Skala ECOG, n (%)			
0-1			266 (79%)
2			2-4: 65 (19%)
>2			
Stan zaawansowania choroby Ann Arbor, n (%)			
I			I-II: 17 (6%)
II			
III	25 (22%)	25 (24%)	III-IV: 264 (94%)
IV	80 (70%)	62 (59%)	
Liczba poprzednich terapii			
mediana	1	1	2
zakres	1-2	1-2	1-5
2, n (%)	23 (20%)	34 (32%)	55 (16%)
1, n (%)	75 (66%)	54 (51%)	140 (42%)
>2, n (%)	16 (14%)	17 (16%)	
1-2			
3-5			



Populacja/ Badania i komparator	Rummel 2016	Rummel 2016	Smith 2018
	BR	FR	FC, FCR, CHOP±R, Ch±R, B±R
>5			
Wskaźnik MIPI, n (%)			
Niskie ryzyko			50 (17%)
Umiarkowane ryzyko			103 (34%)
Wysokie ryzyko			147 (49%)
Wskaźnik IPI, n (%)			
0-1			
2	>2: 38 (33%)	>2: 35 (33%)	
3			
4-5			
Odsetek z dużą masą guza (tzw. bulky mass), n (%)	23 (20%)	25 (24%)	
Choroba oporna, n (%)	4 (4%)	5 (5%)	45 (13%)
Obecność B-objawów	28 (25%)	30 (29%)	129 (39%)
Podwyższone stężenie LDH	LDH >240 µ/L: 39 (34%)	LDH >240 µ/L: 42 (40%)	141 (47%)
Poprzednia terapia, n (%)			
Hyper-CVAD			
Przeszczep	+wysokie dawki chemioterapii: 4 (4%)	+wysokie dawki chemioterapii: 4 (4%)	
Lenalidomid			
Rytuksymab lub schemat z zawierający rytuksymab	44 (39%)	47 (45%)	
Fludarabina	lub kladrybina: 10 (9%)	lub kladrybina: 10 (10%)	
Doksorubicyna			
Radioterapia			
Ibritumomab tiuxetan lub tositumomab			
CHOP	61 (54%)	54 (51%)	
Bortezomib			
CHOP, rytuksymab, bortezomib			
Analogi Puryny			

Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczą (MCL). Analiza problemu decyzyjnego.

Populacja/ Badania i komparator	Rummel 2016	Rummel 2016	Smith 2018
	BR	FR	FC, FCR, CHOP±R, Ch±R, B±R
Radioimmunoterapia			
Środek alkilujący			
Antracykliny			
Terapia wysokich dawek			
Inne	4 (4%)	5 (5%)	
Chemioterapia			
Chemioterapia i radioterapia			
Kladrybina + mitoksantron			
MCP (melphalan + chlorambucyl + prednison)			
Bleomycyna			
Bendamustyna	13 (11%)	14 (13%)	
Fludarabina + epirubicyna			
COP			
Chlorambucyl lub CVP	15 (13%)	10 (10%)	
MCP (mitoksantron, chlorambucyl, prednison)	7 (6%)	8 (8%)	
Zajęcie pozawęzłowe			
Szypik kostny	60 (53%)	51 (49%)	
Wątroba			
Przewód pokarmowy			
Śledziona			
Płuca			
Krew obwodowa			
Inne			
Ki-67%			
<10			<30: 124 (63%)
10-29			
≥30			72 (37%)

Tab. 36 Punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych dla potencjalnych komparatorów.

Badanie/Punkt końcowy	odpowiedź na leczenie (ORR, CR, PR)	czas trwania odpowiedzi (DOR)	przeżycie wolne od progresji (PFS)	przeżycie całkowite (OS)	bezpieczeństwo	przeżycie bez niepowodzenia (FFS)	czas bez progresji (ang. <i>event-free interval</i> )	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i> )	przeżycie (ang. <i>survival</i> )	jakość życia	przeżycie wolne od objawów (EFS)
Cohen 2001											
Forstpointer 2004											
Wang 2008											
Foran 2000											
Igarashi 2002											
Ghielmini 2005											
Furtado 2015											
Bauwens 2005											
Robak 2007											
Garbo 2009											
Morschhauser 2007											
Rummel 2005											
Robinson 2008											
Rigacci 2012											
Czuczman 2015											
Rummel 2016											
Smith 2018											

## 1.16 Komparator – terapia standardowa

W ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa ibrutinibu z terapią standardową [redacted] nawracającego i opornego na leczenie MCL (szczegóły wyboru komparatora opisano w Rozdz. 1.14) Listę substancji leczniczych refundowanych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C85.7., C83.8) wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w Tab. 37.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych dla komparatora (opis metodyki zawarto w analizie klinicznej<sup>152</sup>) odnaleziono dwa badania randomizowane, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii standardowej w leczeniu MCL (badania: Trneny 2016<sup>145</sup> oraz Hess 2009<sup>146</sup>). Na etapie selekcji publikacji odrzucono badanie Trneny 2016 z uwagi na niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego ibrutinibu vs. terapia standardowa poprzez lenalidomid. W badaniu Hess 2009 porównywano temsirolimus vs. terapia standardowa, co umożliwiło wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję z badaniem III fazy ibrutinibu. Poniżej opisano szczegółowo komparator tj. terapię standardową z badania Hess 2009.

Badanie Hess 2009 jest randomizowanym, wielośrodowym badaniem III fazy, typu *open-label* (brak zaślepienia). Pierwszorzędowym punktem końcowym badania jest przeżycie bez progresji (PFS) oceniane przez niezależną komisję.

Populację badania (N=162, w tym n=53 w grupie IC) stanowili dorośli pacjenci z nawracającym i opornym na leczenie MCL, w wysokim stopniu zaawansowania choroby (III, IV – 97%), u których zastosowano uprzednio od 2 do 7 linii leczenia. Spośród wszystkich pacjentów w badaniu 32% przeszło wcześniej przeszczep, a 23% było leczonych bortezomibem (por. Tab. 38).

W ramach terapii standardowej u pacjentów zastosowano wybraną monoterapię (por. Tab. 39). Najczęściej wskazywane (obejmujące 65% leczonych) to dożylnie zastosowanie gemcytabiny oraz fludarabiny. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych z *Advisory Board* (marzec 2016) uwzględnienie w ramach komparatora monoterapii, mimo iż wytyczne oraz odnalezione badania wskazują na zastosowanie w nawrotach MCL terapii złożonych, nie powinno wiązać się z różnicami w aktywności biologicznej substancji leczniczych, a co za tym idzie nie powinno wpływać na wyniki kliniczne owych substancji (zarówno podejście oparte na monoterapii jak i na schematach złożonych jest w nawrotowym bądź opornym na leczenie MCL równie mało skuteczne).<sup>124</sup>

**Tab. 37 Terapie refundowane w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczą (ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7.) w ramach katalogu C (chemioterapia) stanowiące komparator dla ibrutynibu w monoterapii.<sup>84</sup>**

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności pacjenta
Bendamustinum hydrochloridum <sup>a</sup>	Bendamustine Accord® Bendamustine Glenmark® Bendamustine Zentiva®	1115.0, Bendamustyna	Bezpłatne
Bleomycin sulphate	Bleomedac®	1003.0, Bleomycinum	Bezpłatne
Bortezomibum <sup>b</sup>	Bortezomib Accord® Bortezomib Adamed® Bortezomib Glenmark® Bortezomib medac® Bortezomib SUN® Bortezomib Zentiva®	1054.0, Bortezomib	Bezpłatne
Carboplatinum	Carbomedac® Carboplatin – Ebewe® Carboplatin Accord® Carboplatin Pfizer®	1005.0, Carboplatinum	Bezpłatne
Chlorambucilum	Leukeran®	1099.0, Chlorambucilum	Bezpłatne
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe® Cisplatinum Accord®	1008.0, Cisplatinum	Bezpłatne
Cladribinum	Biodribin®	1009.0, Cladribinum	Bezpłatne
Cyclophosphamidum	Endoxan®	1010.1, Cyclophosphamidu m inj. 1010.2, Cyclophosphamidu m p.o.	Bezpłatne
Cytarabinum	Alexan® Cytosar®	1011.1, Cytarabinum	Bezpłatne
Dacarbazineum	Detimedac®	1012.0, Dacarbazineum	Bezpłatne
Doxorubicinum	Adriblastina PFS® Doxorubicinum Accord®	1014.1, Doxorubicinum	Bezpłatne

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności pacjenta
Doxorubicinum liposomanum	Caelyx® Myocet®	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	Bezpłatne
Epirubicinum	Epirubicin - Ebewe® Epirubicin Accord®	1015.0, Epirubicinum	Bezpłatne
Etoposidum	Etoposid - Ebewe® Etopozyd Accord®	1016.0, Etoposidum	Bezpłatne
Fludarabinum	Fludara Oral®	1017.2, Fludarabinum p.o.	Bezpłatne
Gemcitabinum <sup>c</sup>	Gemcitabinum Accord® Gemsol®	1020.0, Gemcitabinum	Bezpłatne
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva® Hydroxyurea medac®	1021.0, Hydroxycarbamidum	Bezpłatne
Idarubicin	Zavedos®	1022.0, Idarubicinum	Bezpłatne
Ifosfamidum	Holoxan®	1023.0, Ifosfamidum	Bezpłatne
Melphalanum	Alkeran®	1098.0, Melphalanum	Bezpłatne
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS®	1027.0, Mercaptopurinum	Bezpłatne
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe® Metotreksat Accord®	1028.2, Methotrexatum inj. 1028.3, Methotrexatum p.o	Bezpłatne
Mitoxantronum	bd	bd	bd
Pegaspargasum	Oncaspar®	1033.0, Pegasparagasum	Bezpłatne
Plerixaforum	Mozobil®	1126.0, Pleryksafor	Bezpłatne
Rituximabum	Blitzima® MabThera® Riximyo®	1035.0, Rituximabum	Bezpłatne
Thiotepum	bd	bd	bd

Substancja czynna	Nazwa leku	Grupa limitowa	Poziom odpłatności pacjenta
Tioguaninum	Lanvis®	1100.0, Tioguaninum	Bezpłatne
Vincristinum	Vincristine Teva®	1041.0, Vincristinum	Bezpłatne

a) Wskazanie w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

**Tab. 38 Charakterystyka populacji leczonej w grupie IC na podstawie badania Hess 2009.<sup>146</sup>**

Charakterystyka	Liczba pacjentów (n=53)	Odsetek pacjentów (%)
Wiek		
Mediana	64,5	
Zakres	39 – 88	
Płeć męska	46	85
Skala Karnofsky'ego		
60 lub 70	6	11
≥ 80	48	89
Nieznane*	0	
Wstępna diagnoza		
MCL	45	83
NHL	1	2
Niepotwierdzony MCL	8	15
Zajęcie szpiku kostnego	21	39
Czas od pierwszej diagnozy do randomizacji, miesiące		
Średnia	48,3	
Zakres	5 – 159	
Stopień zaawansowania choroby		
II	3	6
III, IV	51	94
Wariant histologiczny		
Blastoidny	4	7
Klasyczny	40	74
Nieznany*	10	19
Wykonany przeszczep	20	37
Liczba wcześniejszych terapii		

Charakterystyka	Liczba pacjentów (n=53)	Odsetek pacjentów (%)
2 – 3	21	39
4 – 7	33	61
Liczba wcześniejszych immunochemioterapii		
1 – 2	36	67
3 – 6	15	28
Nieodnotowany rodzaj terapii	3	6
Wcześniejsze leczenie bortezomibem	17	31

Tab. 39 Terapie stosowane w ramach grupy IC na podstawie badania Hess 2009 (IV: doużynie).<sup>146</sup>

Terapia	Opis	Liczba pacjentów (n=53)	%
Gemcytabina, IV	1 g/m <sup>2</sup> , 30-minutowy wlew, dzień: 1., 8. i 15. co 28 dni 1 g/m <sup>2</sup> , 30-minutowy wlew, dzień: 1., 8. co 21 dni	22	42
Fludarabina, IV	25 mg/m <sup>2</sup> , 30-minutowy wlew, przez 5 kolejnych dni, co 28 dni	12	23
Fludarabina, doustnie	40 mg/m <sup>2</sup> , przez 5 kolejnych dni, co 28 dni	2	4
Chlorambucyl, doustnie	0,1 – 0,2 mg/kg, codziennie przez 3 do 6 tygodni	3	6
Kladrybina, IV	5 mg/m <sup>2</sup> , przez 5 kolejnych dni, co 28 dni (1 cykl), przez 2-6 cykli	3	6
Etopozyd, IV	50 – 150 mg/m <sup>2</sup> , przez 3 do 5 kolejnych dni, co 21 do 28 dni	3	6
Cyklofosfamid, doustnie	200 – 450 mg/m <sup>2</sup> , przez 5 kolejnych dni, co 21 do 28 dni	2	4
Talidomid, doustnie	200 mg dziennie	2	4
Winblastyna, IV	10 mg tygodniowo	2	4
Alemtuzumab, IV	30 mg/d, 3 razy w tygodniu naprzemienne dni przez 12 tygodni	1	2
Lenalidomid, doustnie	25 mg dziennie przez 28 dni	1	2



## EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.<sup>123</sup>

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi Food and Drug Administration z 2018 roku, dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- wyniki końcowe dotyczące objawów - samoocena wyników leczenia przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*) lub przeżycie wolne od zdarzenia (ang. *event-free survival*),
- odsetek odpowiedzi obiektywnych,
- odpowiedź całkowita (ang. *complete response*),
- przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to ptogression*, TTP).<sup>147</sup>

W analizie klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego, a jednocześnie były przedmiotem oceny w badaniach klinicznych.

Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie klinicznej będą:

- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS),
- odpowiedź na leczenie (całkowity odsetek odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR), częściowa/całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *partial/complete response*)),
- całkowite przeżycie (ang. *overall survival*, OS),

- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR),
- inne odnalezione w badaniach klinicznych.

W przeglądzie zostanie ocenione również bezpieczeństwo leczenia ibrutinibem na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz danych z odnalezionych badań klinicznych:

- częstość i nasilenie zdarzeń niepożądanych,
  - w tym w szczególności częstość i nasilenie hematologicznych zdarzeń niepożądanych,
- częstość zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania leczenia lub redukcji dawki.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii onkologicznych jest przeżycie całkowite (OS) definiowane jako czas od randomizacji lub rozpoczęcia leczenia do zgonu. Zaletami tego punktu końcowego są: prostota pomiaru, istotność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Z kolei do wad należy zaliczyć konieczność zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji, a także fakt, że na uzyskany wynik wpływają kolejno stosowane linie leczenia. Z tego względu w ocenie skuteczności terapii onkologicznych poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów), będących w zależności z podstawowym punktem końcowym, jakim jest OS.<sup>148</sup>

Zgodnie ze stanowiskiem amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) zastępczymi punktami końcowymi (surogatami) stosowanym w analizach dotyczących skuteczności leczenia MCL mogą być PFS oraz ORR.<sup>149</sup>

Zależność pomiędzy OS a PFS oraz całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR) w populacji pacjentów z MCL była także przedmiotem opracowania Zhu 2017, scharakteryzowanego w poniższej tabeli (Tab. 40).

**Tab. 40 Charakterystyka opracowania oceniającego zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach dla MCL**

Kryterium	Szczegóły
Publikacja	Zhu 2017 <sup>150</sup>
Cel	Analiza zależności pomiędzy punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia we wcześniejszej lub późniejszej fazie badań (ang. <i>early and late endpoints</i> ), w chłoniakach nieziarniczych (w tym MCL), w celu zidentyfikowania potencjalnych surogatowych punktów końcowych dla OS lub PFS
Źródła informacji (data przeszukania)	PubMed, clinicaltrials.gov, ASCO (1993–2013)
Oceniane punkty końcowe	OS, PFS, CR
Liczba badań (liczba chorych)	Dla MCL: 32 (1425)

Kryterium	Szczegóły
Główne wnioski	Wykazano, że w badaniach dla MCL 6-miesięczny PFS był umiarkowanie skorelowany z 2-letnim OS ( $R^2 = 0,69$ ) oraz medianą PFS ( $R^2 = 0,71$ ). Słabą korelację odnotowano pomiędzy CR i PFS ( $R^2=0,39$ ). Z uwagi na ograniczone dane ocena zależności pomiędzy 6-miesięcznym PFS a 3-letnim oraz 5-letnim OS, a także pomiędzy CR a OS/PFS nie była możliwa do przeprowadzenia.

$R^2$  - współczynnik korelacji

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 41) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale . Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

**Tab. 41 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena zasadności refundacji ibrutynibu (Imbruvica®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Tab. 42 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 42 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

<b>Populacja</b>	dorośli pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL), [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
<b>Interwencja</b>	ibrutinib (Imbruvica®)
<b>Komparatory</b>	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> )
<b>Wyniki zdrowotne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li><li>• odpowiedź na leczenie</li><li>• całkowite przeżycie (OS)</li><li>• czas trwania odpowiedzi (DOR)</li><li>• zdarzenia niepożądane</li><li>• jakość życia</li></ul>

### Populacja

Zgodnie z opisem wnioskowanego wskazania refundacyjnego populację pacjentów będą stanowić dorośli chorzy ze zdiagnozowanym chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) [REDACTED]

[REDACTED] Produkt leczniczy Imbruvica® może być zatem zastosowany w II linii leczenia.

### Interwencja

Przedmiotem wniosku jest zastosowanie produktu leczniczego Imbruvica® w przyjętej dla grupy chorych z MCL dawce 560 mg na dobę (4 kapsułki), zgodnie z wytycznymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

### Komparator

Komparatorem w analizie HTA będzie terapia standardowa. Określenie terapia standardowa odnosi się do kilku wybranych sposobów leczenia MCL, których wyniki skuteczności i bezpieczeństwa są zagregowane w badaniach klinicznych.

### *Wyniki zdrowotne*

W analizie HTA będą brane pod uwagę następujące wyniki zdrowotne: przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, przeżycie całkowite, czas trwania odpowiedzi, bezpieczeństwo terapii oraz jakość życia pacjentów.

## ANEKS

### 1.17 Skala sprawności ECOG

Skala pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Została opracowana przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (Tab. 43).<sup>151</sup>

**Tab. 43 Skala sprawności ECOG.**

Stopień sprawności	Definicja
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowę dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon



## 1.18 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 08.01.2021 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 0
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 0
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej <sup>152</sup>
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

## **SPIS TABEL**

Tab. 1 Wybrane powtarzające się zmiany genomowe w MCL. <sup>10</sup> .....	14
Tab. 2 Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano z 2014 roku. <sup>26</sup> .....	19
Tab. 3 Porównanie przynależności MCL do kategorii przebiegu klinicznego w zależności od źródła klasyfikacji. <sup>21</sup> .....	19
Tab. 4 Czynniki wpływające na rokowanie pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka. ....	23
Tab. 5 Uproszczona wersja oceny ryzyka za pomocą wskaźnika MIPI. ....	24
Tab. 6 Wskaźnik proliferacji komórek nowotworowych (Ki-67). <sup>36</sup> .....	25
Tab. 7 Roczny wskaźnik zachorowalności na chłoniaka z komórek płaszczka (wskaźnik standaryzowany wzg. wieku). <sup>48,49</sup> .....	26
Tab. 8 Liczba zachorowań na NHL i MCL w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów. <sup>50</sup> .....	27
Tab. 9 Liczba zgonów na NHL i MCL w Polsce na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów <sup>50</sup> .....	28
Tab. 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny chłoniak z komórek płaszczka (MCL). ....	33
.....	44
.....	45
.....	45
Tab. 14 Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka. ....	48
Tab. 15 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	49
Tab. 16 Zalecane modyfikacje dawki w leczeniu MCL w przypadku wystąpienia toksyczności. ....	50
Tab. 17 Działania niepożądane ibrutynibu (Imbruvica®) raportowane podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi. ....	51
Tab. 18 Lista badań opublikowanych. ....	54
Tab. 19 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania ibrutynibu w Polsce. ....	56

.....	56
Tab. 21 Wnioskowany sposób finansowania.....	59
Tab. 22 Wnioskowane wskazanie.....	59
Tab. 23 Oceny AOTMiT w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) ze środków publicznych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka.....	61
Tab. 24 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące terapii chłoniaka z komórek płaszczka.....	63
Tab. 25 Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ibrutynibu (Imbruvica®) ze środków publicznych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (MCL).....	66
Tab. 26 Dane refundacyjne produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chłoniaka z komórek płaszczka wg klasyfikacji ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7.....	67
Tab. 27 Zestawienie leków i schematów leczenia stosowanych w nawrocie po leczeniu pierwszej linii chłoniaka z komórek płaszczka, na podstawie <i>Szymczyk 2015</i> . <sup>125</sup> .....	73
Tab. 28 Kryteria kwalifikacji oraz wyłączenia z Programu Lekowego B.93.: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85)”.....	73
Tab. 29 Zestawienie odnalezionych badań klinicznych w procesie wyboru komparatora.....	77
Tab. 30 Zestawienie danych metodologicznych odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów.....	79
Tab. 31 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.1.....	89
Tab. 32 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.2.....	93
Tab. 33 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.3.....	97
Tab. 34 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.4.....	101
Tab. 35 Opis populacji z odnalezionych badań klinicznych dla potencjalnych komparatorów, cz.5.....	105
Tab. 36 Punkty końcowe oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych dla potencjalnych komparatorów.....	108
Tab. 37 Terapie refundowane w Polsce we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.1, C83.8, C85.7.) w ramach katalogu C (chemioterapia) stanowiące komparator dla ibrutynibu w monoterapii.....	110

Tab. 38 Charakterystyka populacji leczonej w grupie IC na podstawie badania Hess 2009.....	112
Tab. 39 Terapie stosowane w ramach grupy IC na podstawie badania Hess 2009 (IV: dożylnie).....	113
Tab. 40 Charakterystyka opracowania oceniającego zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach dla MCL.....	115
Tab. 41 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.....	117
Tab. 42 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	119
Tab. 43 Skala sprawności ECOG.....	121

## SPIS RYCIN

Ryc. 1 Molekularna patogeneza chłoniaka z komórek płaszczu. ....	16
Ryc. 2 Warianty morfologiczne MCL: A – klasyczny, B – z małych komórek, C – blastoidny, D – pleomorficzny.....	18
Ryc. 3 Stopnie zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych. ....	23
Ryc. 4 Przeżycie całkowite w zależności od ryzyka określonego za pomocą wskaźnika MIPI.....	25
.....	
.....	44
.....	
.....	44
.....	
.....	47
.....	
.....	
.....	76

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> Portal mp.pl. Interna - mały podręcznik. Warzocha K. Chłoniaki nie-Hodgkina. Data weryfikacji: 13.08.2021 <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>. [dostęp: 31.03.2022].
- <sup>2</sup> <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/#e> [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>3</sup> International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for 2016. <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C83.1> [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>4</sup> Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90.
- <sup>5</sup> Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):710-725.
- <sup>6</sup> Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology* 2011, 21: 293-9.
- <sup>7</sup> Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 542-51.
- <sup>8</sup> Dreyling M, Kluin-Nelemans HC, Beà S, Klapper W, Vogt N, Delfau-Larue MH, Hutter G, Cheah C, Chiappella A, Corralazzo S, Pott C, Hess G, Visco C, Vitolo U, Kliner P, Aurer I, Unterhalt M, Ribrag V, Hoster E, Hermine O; European MCL Network. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma*. 2013, 54(4): 699-707.
- <sup>9</sup> Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest*. 2012, 122 (10): 3416-3423.
- <sup>10</sup> Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011, 117 (1): 26-38.
- <sup>11</sup> M. Furtado, S. Rule. Indolent mantle cell lymphoma. *Haematologica* 2011; 96 (8): 1086-88.
- <sup>12</sup> Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv62-iv71.
- <sup>13</sup> Prochorec-Sobieszek M. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.2.Klasyfikacja\\_i\\_kryteria\\_diagnostyczne\\_nowotworow\\_ukladu\\_chlonnego\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_chlonnego_200520.pdf) [dostęp:31.03.2022]
- <sup>14</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/207/RPT/207\\_ot\\_422.77.2019\\_opracowanie\\_rdtl\\_imbruvica\\_c85.7.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/RPT/207_ot_422.77.2019_opracowanie_rdtl_imbruvica_c85.7.pdf) [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>15</sup> Veloza L, Ribera-Cortada I, Campo E. Mantle cell lymphoma pathology update in the 2016 WHO classification. *Annals of Lymphoma, North America*, 3, mar. 2019. <https://aol.amegroups.com/article/view/5078/html#B1> [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>16</sup> Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007, 39: 1747-1753.
- <sup>17</sup> Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1361-92. PMID: 8068936.

- <sup>18</sup> Słomski M. Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarniczych u osób dorosłych. *Postępy Nauk Medycznych* 3-4/2003, s. 61-70. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2923,wezlowe-postaci-chloniakow-zlosliwych-nieziarniczych-u-osob-doroslych.html> [dostęp: 01.04.2022]
- <sup>19</sup> Pokonaj chłoniaka. Stopnie zaawansowania chłoniaka. <https://chloniak.org/stopnie-zaawansowania-chloniaka/> [dostęp: 05.04.2022]
- <sup>20</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych, MAHTA. Bendamustyna w leczeniu indolentnych chłoniaków nieziarniczych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, styczeń 2013 r.
- <sup>21</sup> Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25. <http://onkologia.org.pl/chloniaki/> [dostęp: 05.04.2022]
- <sup>23</sup> Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka u pacjentów niekwalifikujących się do chemioterapii w wysokich dawkach. *Acta Haematologica Polonia* 2013, 44: 104-9.
- <sup>24</sup> Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s: 889-896. <https://docplayer.pl/5484717-Chloniak-z-komorek-plaszczka.html> [dostęp: 05.04.2022]
- <sup>25</sup> Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Walewski J (red.), Nowotwory układu chłonnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego. Warszawa 2011. [http://eu.cmkn.edu.pl/css\\_bart/dok\\_eu/728\\_11\\_Nowotwory\\_12.12.11.pdf](http://eu.cmkn.edu.pl/css_bart/dok_eu/728_11_Nowotwory_12.12.11.pdf) [dostęp: 15.01.2016]
- <sup>26</sup> Lech-Marañda 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. *Hematologia* 2015;6(3):223-232.
- <sup>27</sup> Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. i wsp.; Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 3059-3068.
- <sup>28</sup> Wu H, Wang J, Zhang X et al. Survival Trends in Patients Under Age 65 Years With Mantle Cell Lymphoma, 1995-2016: A SEER-Based Analysis. *Front Oncol.* 2020 Oct 20;10:588314.
- <sup>29</sup> Kumar, A., Sha, F., Toure, A. et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 9, 50 (2019).
- <sup>30</sup> Smith, A. et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br. J. Haematol.* 181, 215-228 (2018).
- <sup>31</sup> Caballero D, Campo E, López-Guillermo A, Martín A, Arranz-Sáez R, Giné E, López A, González-Barca E, Canales MÁ, González-Díaz M, Orfao A. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *Ann Hematol.* 2013, 92 (9): 1151-79.
- <sup>32</sup> Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, Pfreundschuh M, Reiser M, Metzner B, Einsele H, Peter N, Jung W, Wörmann B, Ludwig WD, Dührsen U, Eimermacher H, Wandt H, Hasford J, Hiddemann W, Unterhalt M; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008, 111 (2): 558-65. <http://www.bloodjournal.org/content/111/2/558> [dostęp: 21.01.2016]
- <sup>33</sup> Vose, JM. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 2017; 92: 806- 813.

- <sup>34</sup> McKay P, et al. A British Society for haematology good practice paper on the diagnosis and investigation of patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018;182:63–70.
- <sup>35</sup> Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311–322.
- <sup>36</sup> Tiemann M, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol.* 2005;131(1):29–38.
- <sup>37</sup> Klapper W, Hoster E, Determann O, Oschlies I, van der Laak J, Berger F, Bernd HW, Cabeçadas J, Campo E, Cogliatti S, Hansmann ML, Kluin PM, Kodet R, Krivolapov YA, Loddenkemper C, Stein H, Möller P, Barth TE, Müller-Hermelink K, Rosenwald A, Ott G, Pileri S, Ralfkiaer E, Rymkiewicz G, van Krieken JH, Wacker HH, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M; European MCL Network. Ki-67 as a prognostic marker in mantle cell lymphoma-consensus guidelines of the pathology panel of the European MCL Network. *J Hematop.* 2009, 2: 103-11.
- <sup>38</sup> Determann O, Hoster E, Ott G, Wolfram Bernd H, Loddenkemper C, Leo Hansmann M, Barth TE, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M, Klapper W; European Mantle Cell Lymphoma Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group.  
<http://www.bloodjournal.org/content/111/4/2385.long?sso-checked=1> [dostęp: 21.01.2016]
- <sup>39</sup> Pott C, Hoster E, Delfau-Larue MH, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, Plonquet A, Siebert R, Callet-Bauchu E, Andersen N, van Dongen JJ, Klapper W, Berger F, Ribrag V, van Hoof AL, Trneny M, Walewski J, Dreger P, Unterhalt M, Hiddemann W, Kneba M, Kluin-Nelemans HC, Hermine O, Macintyre E, Dreyling M. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2930903/#!po=4.16667> [dostęp 21.01.2016]
- <sup>40</sup> Narodowy Program zwalczania chorób nowotworowych. Załącznik nr 1. Program wykrywania i rozpoznawania chłoniaków złośliwych w Polsce. Ministerstwo Zdrowia  
[http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/zal\\_ogl\\_chlonniaki\\_25082006.pdf](http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_ogl_chlonniaki_25082006.pdf)  
[dostęp: 05.04.2016]
- <sup>41</sup> Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. Mapy potrzeb zdrowotnych.  
<https://basiw.mz.gov.pl/index.html#/visualization?id=3363> [dostęp: 10.04.2022]
- <sup>42</sup> Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów. <http://www.puo.pl/publikacje/statystyki/nnowotwory-zlosliwe-w-polsce-w-2010-roku> [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>43</sup> GLOBOCAN 2020. [34-Non-hodgkin-lymphoma-fact-sheet.pdf \(iarc.fr\)](#) [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>44</sup> GLOBOCAN 2020. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages, Europe. [Cancer Today \(iarc.fr\)](#) [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>45</sup> Słomkowski M. Węzłowe postaci chłoniaków złośliwych nieziarnicznych u osób dorosłych. *Postępy Nauk Medycznych* 3-4/2003, s. 61-70. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2923,wezlowe-postaci-chloniakow-zlosliwych-nieziarnicznych-u-osob-doroslych.html> [dostęp: 13.01.2016]
- <sup>46</sup> GLOBOCAN 2020. Estimated number of new cases in 2020, non-Hodgkin lymphoma, both sexes, all ages. [Cancer Today \(iarc.fr\)](#) [dostęp: 31.03.2022]
- <sup>47</sup> Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. <http://epid.coi.waw.pl/krn/> [dostęp: 05.04.2016]
- <sup>48</sup> Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010, 116 (19): 3724-34.
- <sup>49</sup> Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, Kwak L, Yi Q, Du XL, Wang M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer.* 2008, 113 (4): 791-8.
- <sup>50</sup> Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/k/baza-on-line/> [dostęp: 31.03.2022]



- <sup>51</sup> <http://onkologia.org.pl/chloniak-nie-hodgkina-c82-c85/> [dostęp: 04.04.2016]
- <sup>52</sup> Orphanet. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=10693&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=MCL&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Mantle-cell-lymphoma-MCL-&title=Mantle-cell-lymphoma-MCL-&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=10693&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=MCL&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease%28s%29/group%20of%20diseases=Mantle-cell-lymphoma-MCL-&title=Mantle-cell-lymphoma-MCL-&search=Disease_Search_Simple) [dostęp: 05.04.202]
- <sup>53</sup> Jurczak W., Długosz-Danecka M. Chłoniak z komórek płaszczka – rola terapii celowanych. *Acta Haematologica Polonica* 50(3) 2019
- <sup>54</sup> Szymczyk M, Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 2010, tom 1, nr 4, 330–341.
- <sup>55</sup> Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Information booklets. Mantle Cell Lymphoma. [https://www.lls.org/sites/default/files/2021-09/FS4\\_Mantle\\_Cell\\_Facts\\_0921Rev.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/2021-09/FS4_Mantle_Cell_Facts_0921Rev.pdf) [dostęp: 06.04.2022]
- <sup>56</sup> Pokonaj chłoniaka. Chłoniak z komórek płaszczka. <https://chloniak.org/chloniak-z-komorek-płaszczka-mcl/> [dostęp: 06.04.2022]
- <sup>57</sup> Leukemia & Lymphoma Society (LLS). Information booklets. Mantle Cell Lymphoma. [https://www.lls.org/sites/default/files/2021-09/FS4\\_Mantle\\_Cell\\_Facts\\_0921Rev.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/2021-09/FS4_Mantle_Cell_Facts_0921Rev.pdf) [dostęp: 06.04.2022]
- <sup>58</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) [dostęp: 26.06.2020].
- <sup>59</sup> McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S; Guideline for the management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2018, 182 (1): 46-62.
- <sup>60</sup> Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma [TA502] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502> [dostęp: 26.06.2020].
- <sup>61</sup> Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/mantle-cell-lymphoma> [dostęp: 26.06.2020].
- <sup>62</sup> Hitz F, Bargetzi M, Cogliatti S, Lohri A, Taverna C, Renner C, Mey U. Diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *Swiss Med Wkly.* 2013; 13;143: 1-11.
- <sup>63</sup> McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2012, 159 (4): 405-26.
- <sup>64</sup> Witzens-Harig M, Hess G, Atta J, Zaiss M, Lenz G, Scholz C, Repp R, Reiser M, Pott C, Pelz H, La Rosée P, Kirchner H, Kiewe P, Keller U, Buske C, Viardot A, Dreyling M. Current treatment of mantle cell lymphoma: results of a national survey and consensus meeting. *Ann Hematol.* 2012, 91 (11): 1765-72.
- <sup>65</sup> Walewski J. Chłoniak z komórek płaszczka. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.), Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. VM Media Sp z o.o. VM Group sp. k. 2013, s.: 889-896.
- <sup>66</sup> [REDACTED]
- <sup>67</sup> Dreyling M, Buske C, Cairoli A et al. Mantelzell-Lymphom. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html#ID0EDBAC> [dostęp: 04.04.2022]
- <sup>68</sup> RM Partners. West London Cancer Alliance. Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines. <https://rmpartners.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/01/Pan-London-Less-Common-Guidelines-Jan-2020.pdf> [dostęp: 04.04.2022]
- <sup>69</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines version 2.2022. B-Cell Lymphomas. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> [dostęp: 04.04.2022]
- <sup>70</sup> Alberta Health Services. Cancer Guidelines. Lymphoma. Special Lymphomas. Mantle cell lymphoma. Last reviewed. July 2021. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> [dostęp: 04.04.2022]

- 71 Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Clinical Practice Guidelines. Lymphoma. <https://jitc.bmj.com/content/8/2/e001235> [dostęp: 04.04.2022]
- 72 Yoon, D.H., Cao, J., Chen, TY. et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. *J Hematol Oncol* 13, 21 (2020).
- 73 Alzahrani M, Sagheir A, Motabi I et al. Alzahrani M, Sagheir A, Motabi I, et al. Mantle Cell Lymphoma: Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up. *Saudi J Med Med Sci.* 2019;7(3):226-230. doi: 10.4103/sjmms.sjmms\_105\_19
- 74 Alzahrani M, Al-Mansour MM, Apostolidis J, et al. Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up of Patients with Various Types of Lymphoma during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Saudi J Med Med Sci.* 2020;8(3):227-238.
- 75 [REDACTED]
- 76 Charakterystyka produktu leczniczego Imbruvica®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 30.03.2022]
- 77 Informacje o leku Imbruvica® na stronie EMA. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human\\_med\\_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp 30.03.2022]
- 78 Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2016 Feb 20;387(10020):770-8.
- 79 Hess G, Rule S, Jurczak W, et al. Health-related quality of life data from a phase 3, international, randomized, open-label, multicenter study in patients with previously treated mantle cell lymphoma treated with ibrutinib versus temsirolimus. *Leukemia & Lymphoma.* 2017; 58:12, 2824-2832.
- 80 Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib Versus Temsirolimus: 3-year Follow-Up of Patients With Previously Treated Mantle Cell Lymphoma From the Phase 3, International, Randomized, Open-Label RAY Study. *Leukemia.* 2018; 32, 1799-1803.
- 81 Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):507-16. Epub 2013 Jun 19.
- 82 Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015 Aug 6;126(6):739-45.
- 83 Wang M, Goy A, Martin P, et al. Efficacy and Safety of Single-Agent Ibrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma Who Progressed after Bortezomib Therapy. *Blood.* 2014; 124 (21): 4471.
- 84 Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2022-r> [dostęp: 04.05.2022]
- 85 Summary of opinion (initial authorisation) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003791/WC500170191.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003791/WC500170191.pdf) [dostęp 26.01.2016]
- 86 Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003791/WC500177778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003791/WC500177778.pdf) [dostęp 26.01.2016]
- 87 European Medicines Agency. Imbruvica. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica> [dostęp: 06.04.2022]

- 88 Summary of opinion (post authorisation) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003791/WC500187054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003791/WC500187054.pdf) [dostęp 21.01.2016]
- 89 European Medicines Agency. Summary of opinion. Imbruvica. 23 July 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/snop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imbruvica-ii-59\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/snop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imbruvica-ii-59_en.pdf) [dostęp: 06.04.2022]
- 90 Rekomendacja nr 1/2017z dnia 13 stycznia2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Imbruvica (ibrutynib), kaps. twarde, 140 mg, 120 szt. w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)” [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/REK/RP\\_1\\_2017\\_Imbruvica\\_MKP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/REK/RP_1_2017_Imbruvica_MKP.pdf) [dostęp 26.06.2020]
- 91 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 1/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Imbruvica (ibrutynib), kod EAN: 5909991195144, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Ibrutynib w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7, C83.1)” [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/204/SRP/U\\_1\\_1\\_170109\\_stanowisko\\_1\\_Imbruvica\\_w\\_ref.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/204/SRP/U_1_1_170109_stanowisko_1_Imbruvica_w_ref.pdf) [dostęp 26.06.2020]
- 92 Opinia Rady Przejrzystości nr 317/2018 z dnia 3 grudnia 2019 roku [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/193/ORP/U\\_45\\_45\\_181203\\_opinia\\_317\\_ibrutynib\\_chloniak\\_31s.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/193/ORP/U_45_45_181203_opinia_317_ibrutynib_chloniak_31s.pdf)
- 93 Opinia Rady Przejrzystości nr 70/2019 z dnia 18 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C83.8). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/042/ORP/U\\_11\\_88\\_190318\\_o\\_70\\_Imbruvica\\_ibrutynib\\_chloniak\\_z\\_kom\\_płaszczka\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/ORP/U_11_88_190318_o_70_Imbruvica_ibrutynib_chloniak_z_kom_płaszczka_RDTL.pdf) [dostęp: 06.04.2022]
- 94 Opinia z dnia 24 marca 2019 r. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/042/REK/Rdtl\\_24\\_2019\\_Imbruvica\\_ch\\_komerek\\_płaszczka.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/042/REK/Rdtl_24_2019_Imbruvica_ch_komerek_płaszczka.pdf)
- 95 Opinia nr 82/2019z dnia 10 października2019r.Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7). w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/207/REK/rdtl\\_82\\_2019\\_imbruvica\\_mkp\\_zaczerniona.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/REK/rdtl_82_2019_imbruvica_mkp_zaczerniona.pdf) [dostęp 26.06.2020]
- 96 Opinia Rady Przejrzystości nr 319/2019 z dnia 7 października 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Imbruvica (ibrutynib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/207/ORP/u\\_40\\_408\\_191007\\_o\\_319\\_imbruvica\\_ibrutynib\\_rdtl\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/ORP/u_40_408_191007_o_319_imbruvica_ibrutynib_rdtl_zacz.pdf) [dostęp: 06.04.2022]
- 97 Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bendamustinum hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/078/ORP/U\\_18\\_199\\_150608\\_opinia\\_122\\_bendamustinum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/078/ORP/U_18_199_150608_opinia_122_bendamustinum_off_label.pdf) [dostęp: 10.04.2022]
- 98 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). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/197/ORP/U\\_2\\_11\\_opinia\\_2\\_oksaliplatyna\\_off-label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/197/ORP/U_2_11_opinia_2_oksaliplatyna_off-label.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>99</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2018 z dnia 21 maja 2018 roku w sprawie oceny leków Bortezomib Zentiva (bortezomib) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/053/SRP/U\\_19\\_160\\_180521\\_stanowisko\\_52\\_Bortezomib\\_Zentiva\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/053/SRP/U_19_160_180521_stanowisko_52_Bortezomib_Zentiva_w_ref.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>100</sup> Rekomendacja nr 51/2018 z dnia 25 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Bortezomib Zentiva (bortezomib) w ramach chemioterapii: we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/053/REK/RP\\_51\\_2018\\_Bortezomib\\_Zentiva\\_MKP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/053/REK/RP_51_2018_Bortezomib_Zentiva_MKP.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>101</sup> Stanowisko Rady Przejrzystości nr 56/2019 z dnia 15 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/106/SRP/U\\_27\\_268\\_190715\\_s\\_56\\_Revlimid\\_lenalidomid\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/SRP/U_27_268_190715_s_56_Revlimid_lenalidomid_w_ref.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>102</sup> Rekomendacja nr 54/2019 z dnia 16 lipca 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Revlimid (lenalidomid) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/106/REK/RP\\_54\\_2019\\_Revlimid\\_MKP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/106/REK/RP_54_2019_Revlimid_MKP.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>103</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 220/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/200/ORP/U\\_36\\_285\\_07092020\\_o\\_220\\_Revlimid\\_lenalidomid\\_RDTL\\_prop\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/ORP/U_36_285_07092020_o_220_Revlimid_lenalidomid_RDTL_prop_zacz.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>104</sup> Opinia nr 110/2020 z dnia 9 września 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/200/REK/RDTL\\_nr\\_110\\_Revlimid.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/REK/RDTL_nr_110_Revlimid.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>105</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/Opinia\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>106</sup> Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2022/ORP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf) [dostęp: 10.04.2022]

<sup>107</sup> Krzakowski M, Wysocki W, Jassem J, Krzemieniecki K, Potemski P, Zyśk R. Algorytm oceny wartości nowych leków przeciwnowotworowych — propozycje Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Onkologicznego. *Onkol. Prak. Klin.* 2015; 11, 1: 9–15

<sup>108</sup> Haute Autorité de Santé. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14012\\_IMBRUVICA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14012.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14012_IMBRUVICA_PIC_INS_Avis3_CT14012.pdf) [dostęp 07.04.2016]

<sup>109</sup> Haute Autorité de Santé. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/imbruvica\\_synthese\\_avis\\_ct14012.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/imbruvica_synthese_avis_ct14012.pdf) [dostęp 07.04.2016]

<sup>110</sup> National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE Ireland. Ibrutinib (Imbruvica®) <http://www.ncpe.ie/drugs/ibrutinib-imbruvica-for-mcl/> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/04/Ibrutinib-MCL-Final-Summary-2015-Lmnc.pdf> [dostęp 07.04.2016]

- <sup>111</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [G14-11] Ibrutinib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Dossierbewertung) <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g14-11-ibrutinib-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-10-social-code-book-v-dossier-assessment.6456.html> [dostęp 07.04.2016]
- <sup>112</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ibrutinib. <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/145/> [dostęp 07.04.2016]
- <sup>113</sup> National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/chapter/1-Recommendations> [dostęp 26.06.2020]
- <sup>114</sup> CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Imbruvica for Mantle Cell Lymphoma (relapsed/refractory) [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ibrutinib\\_imbruvica\\_mcl\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ibrutinib_imbruvica_mcl_fn_rec.pdf) [dostęp 26.06.2020]
- <sup>115</sup> Ministry of Health. Ontario. Exceptional Access Program Reimbursement Criteria for Frequently Requested Drugs. [https://health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/frequently\\_requested\\_drugs.pdf](https://health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/frequently_requested_drugs.pdf) [dostęp: 06.04.2022]
- <sup>116</sup> PTAC Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee. Ibrutinib for chronic Lymphocytic leukaemia (CLL) and mantle cell lymphoma (MCL). <https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2015-11.pdf> [dostęp 07.04.2016]
- <sup>117</sup> SMC Scottish Medicines Consortium. Ibrutinib (Imbruvica) . Treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1806/ibrutinib\\_imbruvica\\_mcl\\_final\\_july\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1806/ibrutinib_imbruvica_mcl_final_july_2016_for_website.pdf) [dostęp 29.06.2020]
- <sup>118</sup> PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2016 PBAC Meeting Ibrutinib (Imbruvica). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/ibrutinib-mcl-psd-november-2016.pdf> [dostęp 29.06.2020]
- <sup>119</sup> PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting Ibrutinib (Imbruvica). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ibrutinib-mcl-psd-november-2017.pdf> [dostęp 29.06.2020]
- <sup>120</sup> PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2018 PBAC Meeting Ibrutinib (Imbruvica). <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ibrutinib-psd-march-2018.pdf> [dostęp 29.06.2020]
- <sup>121</sup> PBAC. Public Summary Document. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/ibrutinib-psd-nov-2020.pdf> [dostęp: 06.04.2022]
- <sup>122</sup> Rozporządzenie 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 oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazananiu. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> [dostęp: 04.04.2022]
- <sup>123</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa sierpień 2016. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf)
- <sup>124</sup> [REDACTED]
- <sup>125</sup> Szymczyk M. Chłoniak z komórek płaszczka – nawrót po leczeniu pierwszej linii. Acta Haematologica Polonica. Volume 46, Issue 2, Pages 112–117, April 2015.
- <sup>126</sup> [REDACTED]
- <sup>127</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień

---

1 lipca 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2015/06/Zalacznik-do-obwieszczenia11550.pdf>

- <sup>128</sup> Smith A, Roman E, Appleton S, et al. Impact of novel therapies for mantle cell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol* 2018 Apr;181(2):215-228.
- <sup>129</sup> Wang M, Fayad L, Cabanillas F, et al. Phase 2 trial of rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus methotrexate-cytarabine for relapsed or refractory aggressive mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2734-41.
- <sup>130</sup> Furtado M, Johnson R, Kruger A, Turner D, Rule S. Addition of bortezomib to standard dose chop chemotherapy improves response and survival in relapsed mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2015 Jan;168(1):55-62.
- <sup>131</sup> Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, German Low-Grade Lymphoma Study Group, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004 Nov 15;104(10):3064-71.
- <sup>132</sup> Garbo LE, Flynn PJ, MacRae MA, et al. Results of a Phase II trial of gemcitabine, mitoxantrone, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Invest New Drugs*. 2009 Oct;27(5):476-81.
- <sup>133</sup> Morschhauser F, Depil S, Jourdan E, et al. Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2007 Feb;18(2):370-5.
- <sup>134</sup> Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(2):317-24. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):2006.
- <sup>135</sup> Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al; IDEC-C2B8 Study Group in Japan. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol*. 2002 Jun;13(6):928-43.
- <sup>136</sup> Ghismini M, Schmitz S-FH, Cogliatti S, et al. Effect of Single-Agent Rituximab Given at the Standard Schedule or as Prolonged Treatment in Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):705-11.
- <sup>137</sup> Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, et al. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2001 Sep-Oct;42(5):1015-22.
- <sup>138</sup> Bauwens D, Maerevoet M, Michaux L, et al. Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(3):338-40.
- <sup>139</sup> Robak T, Lech-Maranda E, Janus A, et al. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone is an active salvage therapy in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Jun;48(6):1092-101.
- <sup>140</sup> Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3383-9.
- <sup>141</sup> Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 20;26(27):4473-9.
- <sup>142</sup> Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pre-treated non-Hodgkin's lymphoma patients: A multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Ann Hematol*. 2012 Jul;91(7):1013-22.
- <sup>143</sup> Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, et al. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):2025-32.

---

<sup>144</sup> Rummel M, Kaiser U, Balsem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 17, Issue 1, January 2016, Pages 57–66.

<sup>145</sup> Trneny M, Lamy T, Walewski J et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): A phase 2, randomised, multicentre trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:319-331.

<sup>146</sup> Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.

<sup>147</sup> Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. December 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp: 10.04.2022]

<sup>148</sup> Zhao F, Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(13):1436–1437.

<sup>149</sup> Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> [dostęp 29.06.2020]

<sup>150</sup> Zhu R, Lu D, Chu Y-W, et al. Assessment of Correlation Between Early and Late Efficacy Endpoints to Identify Potential Surrogacy Relationships in Non-Hodgkin Lymphoma: A Literature-Based Meta-analysis of 108 Phase II and Phase III Studies. *AAPS J*. 2017 May;19(3):669-681.

<sup>151</sup> [http://www.ecog.org/general/perf\\_stat.html](http://www.ecog.org/general/perf_stat.html) [dostęp: 15.01.2016]

<sup>152</sup> ██████████ Ibrutinib (Imbruvica®) w chłoniaku z komórek płaszczka (MCL). Analiza kliniczna. Warszawa, 2016.