



IGNORANTIA NOCET

Polivy<sup>®</sup> (polatuzumab wedotyny) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 24.05.2023 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11


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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 24 maja 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16 grudnia 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koncepcja analizy;</li><li>• Kontrola jakości;</li><li>• Kontrola merytoryczna.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li><li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li><li>• Opis wyboru komparatorów;</li><li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opis problemu zdrowotnego;</li><li>• Opis interwencji.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li><li>• Opis komparatorów.</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opis niezaspokojonej potrzeby.</li></ul>

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>11</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>12</b>
3.1. Populacja docelowa .....	12
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	12
3.3. Etiologia i patogenezę .....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	16
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	19
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	19
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	20
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	23
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	28
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	32
3.7.1. Wytyczne kliniczne.....	32
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	49
3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	50
<b>4. Interwencja – polatuzumab wedotyny.....</b>	<b>53</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania polatuzumabu wedotyny.....	57

---

---

<b>5. Komparator .....</b>	<b>63</b>
5.1. Schemat R-CHOP .....	71
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>76</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>85</b>
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	86
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	89
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>90</b>
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>91</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
5PS	ang. <i>5-point scale</i> – skala 5-punktowa oceny odpowiedzi na leczenie
ABC	ang. <i>activated B-cell type</i> – typ chłoniaka wywodzący się z aktywowanych komórek B
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CD20	ang. <i>Cluster of Differentiation 20</i> – klaster różnicowania antygenu 20
CD79b	ang. <i>Cluster of Differentiation 79B</i> – klaster różnicowania antygenu 79 beta
CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CT	ang. <i>computed tomography</i> – tomografia komputerowa
DA-EPOCH-R	dostosowana dawka etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu i doksorubicyny w skojarzeniu z rytuksymabem
DFS	ang. <i>disease free survival</i> – przeżycie wolne od choroby
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi
EBV	ang. <i>Ebstein-Barr virus</i> – wirus Ebstein-Barr
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event free survival</i> – czas przeżycia wolnego od zdarzenia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
FISH	ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynniki wzrostu kolonii granulocytów
GCB	ang. <i>germinal centre B-cell like</i> – typ chłoniaka wywodzący się z ośrodków rozmnażania
GELTAMO	hiszp. <i>Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea</i> – hiszpańska organizacja ds. chłoniaków / autologicznego przeszczepu szpiku kostnego

Skrót	Rozwinięcie
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HD-MTX	metotreksat w dużych dawkach
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IFRT	ang. <i>involved field radiation therapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zajętych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – immunohistochemia
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LDi	ang. <i>longest transverse diameter of a lesion</i> – najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany
MMAE	monometyloaurystatyna E
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – jądrowy rezonans magnetyczny
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – bliżej nieokreślony
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – całkowity odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pc.	powierzchnia ciała
PCDLBCL-LT	ang. <i>primary cutaneous DLBCL, leg type</i> – pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POL	polatuzumab wedotyny
PPD	ang. <i>cross product of the LDi and perpendicular diameter</i> – iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa

Skrót	Rozwinięcie
R-CDOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę liposomalną, winkrystynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CEPP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CEOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, etopozyd, winkrystynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CHOEP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę etopozyd i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CHP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CODOX-M/R-IVAC	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, metotreksat/ifosfamid, etopozyd, cytarabinę w dużej dawce w skojarzeniu z rytuksymabem
R-DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ESHAP	schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GCVP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GemOx	schemat chemioterapii obejmujący oksaliplatinę i gemcytabinę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii obejmujący ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
R-mini-CHOP	schemat ze zmniejszeniem dawek wszystkich leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu CHOP, bez zmniejszenia dawki rytuksymabu
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RT	radioterapia
saalPI	ang. <i>secondary age-adjusted IPI</i> – powtórny IPI dostosowany do wieku
SDi	ang. <i>shortest axis perpendicular to the LDi</i> – najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SPD	ang. <i>sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions</i> – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian
THRLBCL	ang. <i>T-cell/ histiocyte rich large B-cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do wystąpienia progresji choroby
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

### POPULACJA

Populację docelową dla polatuzumabu wedotyny (POL) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Polivy®*, stanowią dorosli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI równym 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są jednymi z najczęstszych (30-35%) i najbardziej agresywnych chłoniaków niehodgkinowskich. DLBCL występują w każdej grupie wiekowej, ale częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem. Należą one do chłoniaków, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości chorych zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia.

Populacja docelowa jest zgodna z populacją zdefiniowaną wskazaniem rejestracyjnym dla polatuzumabu wedotyny.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Rokowanie u chorych na DLBCL w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych, takich jak podeszły wiek, zły stan zdrowia czy choroby współistniejące. Pierwszą linią leczenia DLBCL jest zwykle terapia rytuksymabem w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP). Jednak tylko 60% chorych zostaje wyleczonych, natomiast pozostałe 40% chorych może być oporna na leczenie lub może wystąpić u nich nawrót choroby. Rokowanie u chorych wymagających drugiej i kolejnej linii leczenia jest złe. Szansa na długotrwałe wyleczenie zmniejsza się wraz z kolejnymi liniami terapii. W związku z tym, dostęp do wysoce skutecznych terapii w pierwszej linii może przynieść największą korzyść. Co więcej, może on być kluczowy dla kolejnych etapów leczenia.

Mimo, że R-CHOP nadal pozostaje standardowym leczeniem pierwszej linii w DLBCL, to nadal istnieje niezaspokojona potrzeba dostępu do wysoce skutecznej terapii na tym etapie. Odpowiedzią na tę potrzebę jest terapia skojarzona POL z terapią R-CHP. Do tej pory udowodniono skuteczność POL u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL. Według ostatnich doniesień POL wykazuje również skuteczność w leczeniu pierwszej linii, w leczeniu skojarzonym z R-CHP, przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa. Produkt leczniczy Polivy® uzyskał również pozytywną opinię CHMP EMA w tym wskazaniu. Zaznaczono, iż korzyści przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Polivy®. Ponadto według dokumentu EMA, schemat POL-R-CHP wykazuje istotną klinicznie przewagę nad standardowym schematem leczenia R-CHOP.



## INTERWENCJA

### Schemat POL-R-CHP

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL. Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Cząsteczka POL składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1 za pomocą rozszczepialnego łącznika. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwi dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy. Zgodnie z *ChPL Polivy®*, zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy®, rytuksymab, cyklofosamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7. i 8. polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne go leku.

## KOMPARATOR

### Schemat R-CHOP

Rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem).

Zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

Standardowa chemioterapia wg schematu CHOP: cyklofosamid 750 mg/m<sup>2</sup> pc., doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> pc., winkrystyna 1,4 mg/m<sup>2</sup>, maksymalnie do 2 mg w 1. dniu cyklu oraz prednizon 40 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w dniach 1.-5. cyklu) co 3 tygodnie.

## PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- przeżycie wolne od zdarzeń;
- odpowiedź na leczenie;
- przeżycie wolne od choroby;
- czas trwania odpowiedzi na leczenie;
- nowe leczenie przeciw chłoniakowi;
- ocena PRO (punkty końcowe zgłaszane przez chorych);
- profil bezpieczeństwa.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Polivy® (polatuzumab vedotyny, POL) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

---

---

## 2. Metodyka

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

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

---

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) wnioskowaną populację docelową dla Polivy® (polatuzumab wedotyny, POL) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) stanowią dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii [ChPL Polivy®].

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85))*.

Zgodnie z aktualnymi zapisami wskazanego programu lekowego, do terapii polatuzumabem wedotyny, podawanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem obecnie kwalifikuje się wyłącznie chorych z rozpoznaniem nawrotowego/opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL).

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny) jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.12.FM*.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

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

---

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są jednymi z najczęstszych (30-35%) i najbardziej agresywnych chłoniaków niehodgkinowskich. Jest to grupa heterogennych nowotworów układu chłonnego związana z niekontrolowanym podziałem zmienionych nowotworowo dojrzałych, obwodowych limfocytów B pochodzących z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B występują w każdej grupie wiekowej, ale częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem [Szczeklik 2022, Warzocha 2017, Bielska 2013].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem C83 (chłoniak nieziarniczny rozlany – wielkokomórkowy) [Klasyfikacja ICD-10]. Zgodnie z klasyfikacją ICD-11 chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem 2A86.2 [Klasyfikacja ICD-11].

Chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi wyraźnie niejednorodną kategorię chłoniaków obejmującą różne podtypy kliniczne [Szczeklik 2022]. Różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych stała się podstawą do podziału DLBCL na jednostki histokliniczne, warianty morfologiczne, podtypy immunohistochemiczne i podgrupy molekularne [PTOK 2020].

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

- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLBCL), którego cechuje bardziej agresywny od DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS) przebieg kliniczny, występują objawy ogólne, z zajęciem węzłów chłonnych, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku. Jest to postać DLBCL występująca głównie u mężczyzn w średnim wieku;
- pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL OUN), o odrębnych cechach biologicznych związanych z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna, jądra). Występuje u immunokompetentnych osób w starszym wieku, zwykle pod postacią nacieku śródmózgowego lub wewnątrzgałkowego. W 30-40% przypadkach DLBCL OUN obecna jest translokacja genu *BCL6*;
- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL-LT), który rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie kończyn dolnych (ok. 90%) i rzadko w innych lokalizacjach. Stanowi około 4% wszystkich pierwotnych chłoniaków skóry i około 20% chłoniaków B-komórkowych o tej lokalizacji

narządowej. Najczęściej występuje u kobiet w starszym wieku. Profil ekspresji genów przypomina molekularny podtyp z aktywowanych komórek B (ABC);

- EBV-dodatni DLBCL – nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z zakażeniem wirusem Ebstein-Barr (EBV). Rozpoznaje się go głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem. Częstość jego występowania wzrasta więc wraz z wiekiem. Około 70% przypadków tego chłoniaka przebiega z zajęciem narządów pozalimfatycznych (skóra, płuca, przewód pokarmowy), z powiększeniem węzłów chłonnych lub bez;
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem – rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni się od DLBCL NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatyczno-komórkowe komórek chłoniakowych przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138;
- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS), którego nie można zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznie przebiegającej pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej [PTOK 2020, Szczeklik 2022, Warzocha 2017, Bielska 2013].

Dodatkowo, wyróżnia się odrębne warianty morfologiczne DLBCL, tj. centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny. Wyodrębniono także dwie główne podgrupy molekularne DLBCL, stwierdzane za pomocą badań metodami biologii molekularnej i różniące się odpowiedzią na stosowane leczenie oraz przebiegiem choroby. Są to DLBCL z komórek B ośrodków rozmnażania (GCB), wykazujące nadekspresję genu *BCL6* będącego kluczowym regulatorem potencjału proliferacyjnego GCB-DLBCL oraz DLBCL z aktywowanych komórek B (ABC), wykazujące nadekspresję genów regulowanych przez czynnik jądrowy  $\kappa$ B [Szczeklik 2022, Warzocha 2017, Bielska 2013].

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

### 3.3. Etiologia i patogeneza

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

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

Zwiększone ryzyko zachorowania na DLBCL obserwuje się również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach między innymi serca, nerek i szpiku. Immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych EBV i transformacji w DLBCL, zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej. Niekiedy nie można wykluczyć działania kilku mechanizmów patogenetycznych naraz, jak na przykład w przebiegu EBV-dodatniego DLBCL NOS, w którym niewydolność starzejącego się układu immunologicznego wraz z transformującym oddziaływaniem EBV mogą się przyczynić do powstania tej histoklinicznej postaci choroby. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej poddawano wcześniej chemioterapii (zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią) i/lub immunoterapii. Szczególną grupę stanowią chorzy na przewlekłą białaczkę limfocytową i chłoniaka Hodgkina, u których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są towarzyszące zaburzenia immunologiczne [Warzocha 2017].

Do rozwoju chłoniaków prowadzić mogą aberracje genetyczne takie jak translokacje chromosomalne. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej



z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (*BCL2*, *BCL6*, *MYC*) w okolicie genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin [Warzocha 2017, Białopiotrowicz 2013].

U chorych na DLBCL często dochodzi do nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* lub *BCL2* – wystąpienie translokacji prowadzi do zwiększonej ekspresji tych genów. Nieco rzadziej stwierdza się zwiększoną ekspresją *MYC*. Aberracja chromosomalna genu *MYC* koreluje z pozawęzłową lokalizacją DLBCL. U 5-7% chorych na DLBCL dochodzi do wystąpienia wymienionych nieprawidłowości jednocześnie. Takie chłoniaki cechuje szczególnie agresywny przebieg kliniczny [Warzocha 2017].

Dane dotyczące najczęstszych rearanżacji genetycznych w DLBCL przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Najczęstsze rearanżacje genetyczne w DLBCL**

Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Rearanżacja	Częstość występowania rearanżacji	Konsekwencje
<i>BCL6</i>	t(3;...)(q27;...)	30-40%	Deregulacja apoptozy, różnicowania i odpowiedzi na uszkodzenia DNA
<i>BCL2</i>	t(14;18)(q32;q21)	15-30%	Deregulacja apoptozy
<i>MYC</i>	t(8;...)(q24;...)	5-10%	Zaburzenia proliferacji

Zródło: opracowanie własne na podstawie *Białopiotrowicz 2013*

### 3.4. Rozpoznawanie

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

Objawy typowe dla DLBCL, takie jak limfadenopatia czy powiększenie śledziony i wątroby, mogą towarzyszyć innym chorobom lub zakażeniom, w związku z czym podstawą rozpoznania chłoniaka jest badanie histopatologiczne z oceną immunofenotypową komórek metodami immunohistochemiczną (tkanki) lub cytometrii przepływową (zawiesina komórek) i jego analiza przez doświadczonego patologa [Bielska 2013].



Jeżeli tylko jest możliwe pobranie zajętych tkanek do badania histopatologicznego, to nie powinno się stawiać rozpoznania wyłącznie w oparciu o badanie cytologiczne. Panel immunohistochemiczny powinien pozwolić na różnicowanie DLBCL od zmian odczynowych, między innymi dzięki barwieniu na obecność łańcuchów lekkich Ig (kappa i lambda), a także od nowotworów pochodzenia nabłonkowego. Zalecany panel markerów immunohistochemicznych w diagnostyce DLBCL powinien obejmować również *MYC*, czynnik regulacyjny interferonu 4, cyklinę D1 oraz barwienie *EBER1* pozwalające na wykrycie obecności EBV [Warzocha 2017].

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

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

---

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

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

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

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

W diagnostyce różnicowej DLBCL należy uwzględnić inne nowotwory, infekcje oraz choroby autoimmunizacyjne. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby należy

---

w pierwszej kolejności wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach [Warzocha 2017].

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%). Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Znaczna część chorych zgłasza występowanie objawów ogólnych, takich jak stany gorączkowe, poty nocne i chudnięcie. Ze względu na istotne znaczenie obecności tych objawów należy wykluczyć inne ich przyczyny, między innymi zakażenia o różnej etiologii [PTOK 2020, Warzocha 2017].

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

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

---

chłoniakowymi i złamaniami patologicznymi kręgow lub zespołami paranowotworowymi [Warzocha 2017].

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu DLBCL ma zwykle charakter litych nacieków śródmózgowych, do których częściej dochodzi u chorych z upośledzoną odpornością. Znacznie rzadziej występują zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych oraz pierwotne chłoniaki mózgowia mogące obejmować także gałkę oczną u osób immunokompetentnych. Do wtórnego zajęcia OUN predysponują pozawęzłowe lokalizacje DLBCL, do których należą jądra, oczodół, zatoki przynosowe, nerki, nadnercze i kręgosłup. Oprócz wyżej wymienionych lokalizacji nacieki DLBCL można stwierdzić w skórze, gruczołach wydzielania zewnętrznego (tarczycy, ślinianka) oraz, rzadziej, w sercu wraz z osierdziem, nerkach i nadnerczach, narządach rozrodczych czy gruczołach piersiowych [Warzocha 2017, Szczeklik 2022].

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych [Szczeklik 2022, Warzocha 2017].

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

W wytycznych PTOK z 2020 roku wskazano, iż do klinicznych czynników prognostycznych obciążających rokowanie u chorych na DLBCL należą:

- zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor;
  - wysoki indeks rokowniczy według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI);
  - duża masa guza (ang. *bulky*) >7,5 cm.
-

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

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

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

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

Źródło: opracowano na podstawie publikacji Warzocha 2017

W literaturze odnaleźć można także modyfikacje skali IPI – zrewidowany IPI oraz NCCN-IPI. Zrewidowany indeks IPI potwierdził znaczenie prognostyczne parametrów kliniczno-laboratoryjnych wchodzących w zakres IPI, gdy stosowano terapię R-CHOP. Z kolei indeks NCCN-IPI umożliwia rozróżnianie zarówno chorych wysokiego ryzyka (5-letnie OS <50%), jak i chorych niskiego ryzyka z wcześniej nieleczonym DLBCL, ale nie jest powszechnie stosowany [PTOK 2020, Warzocha 2017].

---

Odsetek uzyskiwanych całkowitych remisji przekracza 70% a częstość wyleczeń wynosi >50%. Odsetek całkowitej remisji u chorych z  $\geq 3$  obciążającymi czynnikami rokowniczymi wynosi <45%, a 5 lat przeżywa 25% chorych. Wśród chorych dobrze rokujących (<3 obciążające czynniki rokownicze) odsetek całkowitej remisji wynosi >80%, a 5-letnich przeżyć około 70% [Szczeklik 2022]. Większość nawrotów choroby pojawia się w pierwszych 3 latach jej trwania, a tylko 10% z nich występuje później niż 5 lat po zakończeniu leczenia [PTOK 2020, Warzocha 2017].

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

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

Wskaźnik IPI nie uwzględnia zaburzeń genetycznych – jednego z podstawowych mechanizmów patogenezy DLBCL. U chorych na DLBCL podkreśla się znaczenie podgrup molekularnych (GCB vs. ABC) oraz ekspresji w komórkach chłoniakowych białek *BCL2*, *BCL6* i *MYC*. Podtyp ABC-DLBCL wykazuje gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego PFS (40% vs 75%). Translokacje genu *MYC*, stwierdzone

---



za pomocą badania FISH<sup>1</sup> u 5-10% chorych na DLBCL, są związane z gorszym rokowaniem u chorych leczonych za pomocą terapii R-CHOP. Co więcej, niektórzy chorzy wykazują dodatkowe rearanżacje, w tym genów BCL2 i/lub BCL6, których wystąpienie również wiąże się z gorszym rokowaniem i medianą czasu OS nieprzekraczającą roku. Wyniki ostatnich badań wskazują, że znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu MYC. Ponadto u 20-30% chorych na DLBCL dochodzi do nadekspresji białek MYC i BCL2, ocenianych za pomocą immunohistochemii (IHC), co również ma negatywne znaczenie rokownicze, skutkujące odsetkiem 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nieprzekraczającym 30-40%. Mutacje genu TP53 i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL. Znaczenie predykcyjne i rokownicze pozostałych markerów biologicznych w dobie immunochemioterapii pozostaje kontrowersyjne [PTOK 2020].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

W 2014 roku Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w Lugano ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, do oceny odpowiedzi na leczenie należy zastosować ujednoczone kryteria według Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano i 5-stopniową skalę Deauville [stopień rekomendacji 1A].

Całkowita odpowiedź metaboliczna oznacza całkowitą remisję choroby nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT. Wytyczne PTOK zalecają przeprowadzenie badania PET po zakończeniu leczenia [stopień rekomendacji 1A]. Znaczenie predykcyjne etapowego badania PET nie pozwala na podjęcie decyzji o zmianie terapii, dlatego wykonanie takiego badania nie jest zalecane [stopień rekomendacji 1C]. Znaczenie predykcyjne zmian PET(+) jest zróżnicowane, dlatego zaleca się wykonanie biopsji tych zmian przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia. W przypadku niewielkiego ryzyka zmian rezydualnych alternatywą może być przeprowadzenie powtórnego badania PET po 3 miesiącach [stopień rekomendacji 1B]. W wyjątkowych i klinicznie uzasadnionych przypadkach (brak możliwości wykonania biopsji lub przeciwwskazania do jej przeprowadzenia) można rozważyć zastosowanie ISRT (radioterapia zajętej okolicy) rezydualnej zmiany PET(+) [stopień rekomendacji 2C]. Wyniki

<sup>1</sup> fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*

---

badania PET powinny być interpretowane w kontekście pozostałych danych kliniczno-laboratoryjnych.

Szczegółowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji z Lugano opisano w tabeli poniżej.

---



**Tabela 3.**  
**Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano**

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

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

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

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

<sup>2</sup>PET 5PS:

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

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

Do monitorowania chorych na DLBCL po zakończeniu leczenia stosuje się badanie lekarskie i podstawowe badania laboratoryjne, bez konieczności wykonywania rutynowych badań obrazowych [stopień rekomendacji 1B].

Po zakończeniu leczenia chorzy na DLBCL, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą powinni być oceniani za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego, a także na podstawie badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)) co 3 miesiące w czasie pierwszych 2 lat, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok lub wtedy, gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne.

Podstawowym celem opracowywania nowych leków przeciwnowotworowych jest poprawa wskaźników wyleczenia oraz przeżycia lub zmniejszenie toksyczności wynikającej z terapii przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności leczenia na stałym poziomie. Podobnie jak w innych chorobach nowotworowych, w przypadku DLBCL wśród pierwszorzędowych punktów końcowych za „złoty standard” uznaje się OS. Jednocześnie, coraz częściej jako pierwszorzędowy punkt końcowy wykorzystywany jest również PFS. Ponadto, coraz częściej w ocenie skuteczności leczenia wykorzystuje się również wskaźniki odpowiedzi na leczenie, takie jak odpowiedź całkowitą (CR), odpowiedź częściową (PR) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) [Raport HTAR-HTAA 2020].

Szczegółowy opis oceny efektów zdrowotnych opisano w rozdziale 6.

### **3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów układu chłonnego, w tym chłoniaków agresywnych (80%). Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią 30-35% chłoniaków nieziarnicznych (chłoniaków nie-Hodgkina) [PTOK 2020, Warzocha 2017, Bielska 2013]. W krajach Unii Europejskiej szacuje się, że częstość występowania DLBCL wynosi 4,3 przypadki na 10 000 osób, co oznacza, iż DLBCL spełnia kryteria choroby rzadkiej (zgodnie z definicją choroba rzadka występuje nie częściej niż u 5 osób na 10 000 przypadków) [EMA 2022a].

Częstość występowania DLBCL wzrasta z wiekiem. Współczynnik zachorowalności na te nowotwory wynosi 2/100 000, 45/100 000 oraz 112/100 000 odpowiednio w grupach wiekowych 20-24 lata, 60-64 lata oraz 80-84 lata [PTOK 2020]. Ponad połowa chorych na

DLBCL ma ponad 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych [Warzocha 2017]. Odsetek chorych w wieku powyżej 75 lat wynosi 30%. Wykazano ponadto większą częstość zachorowania u mężczyzn niż u kobiet (stosunek 1,5:1) [Spinner 2022].

Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń chorych na DLBCL przy zastosowaniu I linii leczenia wynosi obecnie około 60%. Biorąc pod uwagę wszystkich chorych na DLBCL odsetek 5-letniego przeżycia chorych z typem GCB wynosi >60%, natomiast z typem ABC ok. 30%. Pomimo poprawy przeżycia chorych na DLBCL, u około 20-30% chorych z DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie. Szacuje się, że w krajach Unii Europejskiej częstość nawrotów wynosi około 1/100 000/rok [ESMO 2015, NICE 2022, Szczeklik 2022, PTOK 2020].

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono w tabeli poniżej liczbę zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych (kod ICD-10: C 83) u osób dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 1999-2019 [KRN 2022].

**Tabela 4.**  
**Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych u osób dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 1999-2019**

Rok	Zachorowania		Zgony	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
1999	204	232	150	170
2000	211	269	129	193
2001	248	272	177	184
2002	250	331	142	181
2003	333	404	142	184
2004	449	502	131	176
2005	483	575	145	165
2006	550	616	135	170
2007	624	706	153	227
2008	652	701	220	206
2009	686	699	215	236
2010	747	801	244	254
2011	701	751	272	264
2012	777	859	259	239
2013	746	814	238	278

Rok	Zachorowania		Zgony	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
2014	849	844	234	233
2015	760	798	314	291
2016	672	716	312	312
2017	709	779	270	298
2018	739	756	276	291
2019	709	760	253	250

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z KRN

W raporcie przygotowanym przez Krajowy Rejestr Nowotworów i Narodowy Instytut Onkologii opublikowano dane dotyczące chorób nowotworowych w Polsce w 2019 roku. W tabeli poniżej przedstawiono współczynnik surowy oraz współczynników według dwóch standardów: standardowej populacji świata i standardowej populacji Europy z 2013 roku dla zachorowalności i umieralności w przypadku chłoniaków nieziarniczych rozlanych określonych kodem C83.

**Tabela 5.**

**Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn (M) i kobiet (K) przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83**

ICD-10	Płeć	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (wg populacji światowej)	Współczynnik standaryzowany (wg populacji europejskiej z 2013 roku)
<b>Współczynnik zachorowalności na 100 000 osób</b>				
C83	M	4,3	2,6	4,2
	K	3,6	1,8	3,5
<b>Współczynnik umieralności na 100 000 osób</b>				
C83	M	1,4	0,7	1,8
	K	1,3	0,5	1,2

Źródło: opracowanie własne na podstawie NIO 2019

### Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina. Stanowią one 30-35% nowotworów układu chłonnego, w tym 80% chłoniaków agresywnych. Częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem, a choroba jest najczęściej rozpoznawana u osób w wieku  $\geq 65$ . roku życia [NICE 2022, Szczeklik 2020, Warzocha 2017]. Rozpoznanie choroby nowotworowej oraz cały proces leczenia wiążą się z ogromnym obciążeniem zarówno psychicznym, jak i fizycznym. Zdiagnozowanie zagrażającej życiu choroby może wywołać u chorego ostrą reakcję stresową, która

w skrajnych przypadkach może się przerodzić w zespół stresu pourazowego lub prowadzić do zaburzeń depresyjnych. Choroba i długotrwały proces leczenia zaburzają normalne funkcjonowanie chorego oraz powodują tymczasowe lub stałe wyłączenie go z pewnych ról społecznych, jak również rezygnację z niektórych form aktywności. Zmiany dotyczą na ogół najważniejszych sfer życia, czyli pracy zawodowej i życia rodzinnego. Chory musi pogodzić się z tymczasowym lub, w skrajnych przypadkach, stałym ograniczeniem sprawności, a co za tym idzie z potrzebą pomocy i opieki [Ułaniecka 2021, Gapik 2004]. Chorzy na DLBCL znacznie częściej doświadczają lęku i depresji w porównaniu do populacji ogólnej, przy czym stany lękowe częściej zgłaszają osoby młodsze a depresję osoby starsze [Oerlemans 2014, Øvlisen 2021].

Ze względu na agresywny charakter choroby, przeżycie chorych bez leczenia wynosi zaledwie od kilku do kilkunastu miesięcy [Warzocha 2017]. Większość nawrotów występuje w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia [Maurer 2014; Maurer 2018]. Objawy towarzyszące DLBCL, obejmujące m.in. gorączkę, nawracające nocne poty, utratę masy ciała i/lub miejscowe objawy powiększenia węzłów chłonnych, a także niewydolność szpiku kostnego wraz z pojawiającymi się działaniami niepożądanymi leczenia często prowadzą do upośledzenia aspektów jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) obejmujących obniżenie sprawności fizycznej i zwiększone zmęczenie. Wielu chorych na DLBCL leczonych schematem R-CHOP (który jest obecnie „złotym standardem”) doświadcza zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, takich jak neuropatia obwodowa, nudności, neutropenia, zaparcia, zmęczenie, niedokrwistość, łysienie i inne. Większa liczba zastosowanych cykli chemioterapii często wiąże się z nasileniem objawów obejmujących ból, neuropatię i duszność [Paunescu 2021, Tholstrup 2011]. Autorzy *Raportu dotyczącego sytuacji pacjentów hematoonkologicznych w Polsce* podkreślają, że aż 89% osób z rozpoznaną chorobą układu krwiotwórczego i chłonnego wskazało, iż diagnoza i proces terapeutyczny przyczyniły się do pogorszenia ich jakości życia [HematoKoalicja 2022].

Ogólne obciążenie ekonomiczne DLBCL jest znaczne i zależy od stopnia zaawansowania choroby, przy czym koszty bezpośrednie i pośrednie wzrastają wraz z postępem (progresją) choroby [Yang 2021]. W przypadku DLBCL terapia i hospitalizacja chorych generują największe koszty [Costa 2019; Mounié 2020]. Z kolei pośrednie koszty opieki nad chorymi z DLBCL dotyczą kosztów związanych ze zmniejszoną lub utraconą produktywnością wynikającą z absencji w pracy i prezentyzmu [Mounié 2020]. Dane z raportu *HematoKoalicja 2022* wskazują, że obciążenie ekonomiczne, zarówno u chorych (32%), jak i opiekunów (46%), w głównej mierze dotyczy redukcji godzin pracy (średnio o 15-20 h tygodniowo) oraz wzrostu




kosztów w związku z wystąpieniem choroby i dodatkowymi wydatkami na leczenie (zazwyczaj do 1 000 zł miesięcznie, choć istnieją przypadki nawet większych wydatków) [HematoKoalicja 2022].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* [BIA Polivy®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych.

W rozdziale 3.7.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce, 

#### **3.7.1. Wytyczne kliniczne**

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na DLBCL, ze szczególnym uwzględnieniem zaleceń dotyczących leczenia dorosłych chorych nie poddanych wcześniejszej terapii.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych łącznie odnaleziono 12<sup>2</sup> dokumentów, z czego 11 to wytyczne wydane przez zagraniczne towarzystwa naukowe, a 1 dokument to polskie zalecenia. W celu uwzględnienia najnowszych doniesień naukowych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2018 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych z DLBCL.

---

<sup>2</sup> W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zaktualizowana i uzupełniona o wytyczne kliniczne *NCCN 2023*, *SITC 2020*, *ALA 2021*, *Pan London 2020* oraz *BHS 2020*. Należy podkreślić, że rekomendacje terapeutyczne wskazane w ww. wytycznych są spójne i nie wpływają na zmianę wyboru komparatora.

---



## Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja <sup>3</sup>	Rok wydania	Cel
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
NCCN	2023 [NCCN 2023]	Leczenie chłoniaków z komórek B
CCA	2022 [CCA 2022]	Leczenie chłoniaków
SMO/PSH/PSCO	2022 [SMO 2022]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
LC	2021 [LC 2021]	Leczenie DLBCL w pierwszej linii terapii
NCCN	2020 [NCCN 2020]	Leczenie DLBCL
AHS	2019 [AHS 2019]	Leczenie chłoniaków
ESMO	2018 [ESMO 2018]	Postępowanie w przypadku starszych chorych z chłoniakiem
GELTAMO	2018 [GELTAMO 2018]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
SITC	2020 [SITC 2020]	Immunoterapia w leczeniu chłoniaków
ALA	2021 [ALA 2021]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
Pan London	2020 [Pan London 2020]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
BHS	2020 [BHS 2020]	Leczenie DLBCL
<b>Wytyczne polskie</b>		
PTOK	2020 [PTOK 2020]	Wytyczne dotyczące DLBCL

<sup>3</sup> SMO/PSH/PSCO – ang. *Society of Medical Oncology, Pakistan Society of Hematology, Pakistan Society of Clinical Oncology* – Towarzystwo Onkologii Medycznej, Pakistańskie Towarzystwo Hematologiczne, Pakistańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; LC – ang. *Lymphoma Canada* – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z Lymphoma Canada; NCCN – ang. *National Comprehensive Cancer Network* – Krajowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych; AHS – ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; GELTAMO – ang. *Spanish Lymphoma Group* – Hiszpańska Grupa Ekspertów ds. Chłoniaków; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; CCA – ang. *Cancer Care Alberta* – wytyczne dot. leczenia raka w Albercie (Kanada); ESMO – ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; ALA – ang. *Australasian Lymphoma Alliance* – Australijsko-azjatyckie Stowarzyszenie ds. Chłoniaków; BHS – ang. *Belgian Hematology Society* – Belgijskie Towarzystwo Hematologiczne; SITC – ang. *Society for Immunotherapy of Cancer* – Towarzystwo ds. Immunoterapii Nowotworów.

Wytyczne wydane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej w 2020 roku podkreślają, że leczenie DLBCL powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości chorych na DLBCL zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Podstawami wyboru strategii leczniczej powinny być stadium zaawansowania choroby, wiek chorego, obecność czynników ryzyka, stan ogólny chorego i choroby towarzyszące [PTOK 2020]. Jeśli stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, to zaleca się, by przeprowadzić ją bez względu na wiek chorego, uzależniając wybór strategii leczenia od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych [Warzocha 2017].

Wytyczne *PTOK 2020* zalecają optymalizację postępowania u wszystkich chorych na DLBCL zależnie od występowania określonych czynników predykcyjnych i rokowniczych. Leczeniem pierwszego wyboru jest jak najwcześniejsze rozpoczęcie chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem ± uzupełniającym napromienianiem miejsca pierwotnej lokalizacji chłoniaka.

Obecnie rekomendowane jest zastosowanie schematu R-CHOP (rytuksymab, cykfosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) w 21-dniowym lub 14-dniowym cyklu ± radioterapia miejsca zajętego przez nowotwór [PTOK 2020]. Należy zaznaczyć, że nie wykazano przewagi schematu R-CHOP-14 nad R-CHOP-21, dlatego wciąż ten ostatni uważany jest za standard leczenia chorych na DLBCL.

Podkreślono, że chorzy na DLBCL we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania (I lub II, bez zmian masywnych) powinni być leczeni za pomocą pełnego kursu immunochemioterapii lub skróconego protokołu immunochemioterapii z uzupełniającą radioterapią. W przypadku choroby niezaawansowanej (I, II stadium) chory otrzymuje do 4 cykli takiego leczenia, i w przypadku dobrej odpowiedzi na leczenie wykonuje się u niego radioterapię obejmującą zajęte miejsca, zwłaszcza w przypadku zajęcia obszarów wykazujących dobrą tolerancję na radioterapię (pachwina, pacha, szyja). Ewentualnie radioterapia może być zastąpiona dwoma kolejnymi kursami R-CHOP. W przypadku choroby zaawansowanej (stadium III, IV) chory powinien otrzymać 6 do 8 kursów chemioterapii R-CHOP. W niektórych sytuacjach u tych chorych rozważa się również uzupełnienie leczenia radioterapią. Wyłączne zastosowanie 6-8 cykli R-CHOP jest strategią preferowaną wtedy, gdy radioterapia może się wiązać z późną toksycznością. W przypadku chorych w stadium III-IV choroby preferowanym i najczęściej stosowanym schematem jest R-CHOP w 6 cyklach ze względu na zmniejszoną toksyczność w porównaniu z innymi schematami leczenia. Ponadto, u takich chorych po zakończeniu powyżej opisanego leczenia można rozważyć ASCT (autologiczne przeszczepienie komórek

---

macierzystych). Po zastosowaniu R-CHOP udaje się uzyskać trwałe wyleczenie choroby u ok. 80% chorych w stadium I/II i u nieco ponad 50 % chorych w stadium III/IV [Hematologia 2022].

W polskich wytycznych wskazano, że nie ma ustalonego standardu postępowania u chorych wysokiego ryzyka według IPI, jednak najczęściej stosuje się schemat R-CHOP. Alternatywne terapie obejmują R-CHOEP-14 (R-CHOP + etopozyd), R-CODOX-M/R-IVAC (rytuksymab + cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat/ifosfamid, etopozyd, cytarabina w dużej dawce) lub DA-EPOCH-R (schemat etopozyd, prednizon, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i rytuksymab z podaniem leków w dawkach dostosowywanych), przy czym należy podkreślić, że rekomendacja dla tych schematów jest bardzo słaba (stopień rekomendacji 2C).

**Wszystkie zagraniczne wytyczne kliniczne (w tym wytyczne NCCN opublikowane w 2023 roku) wskazują, że główną opcją terapeutyczną zalecaną w pierwszej linii u chorych z DLBCL jest schemat R-CHOP w 21-dniowym lub 14-dniowym cyklu ± ISRT/IFRT.**

Pozostałe alternatywne opcje terapeutyczne są stosowane w szczególnych populacjach (np. u chorych z zaburzeniami kardiologicznym, dorosłych o słabej kondycji lub osób starszych) i obejmują:

- R-CEOP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon);
  - DA-EPOCH-R (dostosowany do dawki etopozyd, prednizon, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i rytuksymab);
  - R-CEPP (rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna);
  - R-CDOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon);
  - R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon);
  - R-mini-CHOP (schemat ze zmniejszeniem dawek wszystkich leków cytostatycznych wchodzących w skład standardowego schematu CHOP, bez zmniejszenia dawki rytuksymabu);
  - R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna);
  - R-ESHAP (rytuksymab, etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna);
  - R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
  - R-Gem-Ox (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna);
  - bendamustyna;
  - piksantron;
-

- 
- chemioterapia dooponowo lub HD-MTX (metotreksat w dużych dawkach) w przypadku profilaktyki zajęcia OUN;
  - ASCT/auto-HSCT (autologiczne krwiotwórcze komórki macierzyste);
  - profilaktyka pierwotna z użyciem G-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 6.

Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<b>NCCN 2023</b>	<p><b>Pierwsza linia terapii DLBCL</b></p> <p><u>Chorzy z DLBCL w stadium I/II bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm<sup>4</sup>) – z wyłączeniem stadium II z rozległą chorobą w obrębie krezki<sup>5</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 cykle R-CHOP [kategoria 2A];</li> <li>• po 3 cyklach R-CHOP należy dokonać ponownej oceny na podstawie PET/CT [kategoria 2A];</li> <li>• w przypadku wystąpienia:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedzi całkowitej (negatywny wynik PET, wynik 1-3 wg 5-punktowej skali) – 1 cykl R-CHOP (łącznie 4 cykle) lub radioterapia miejsca zajętego przez nowotwór (ISRT) [kategoria 2A];</li> <li>• odpowiedzi częściowej (pozytywny wynik PET, wynik 4 wg 5-punktowej skali) – 1-3 cykle R-CHOP (łącznie 4-6 cykli) ± ISRT lub ISRT (jeśli pozytywny wynik PET po 3 cyklach R-CHOP) [kategoria 2A]. Należy następnie dokonać ponownej oceny na podstawie PET-CT, a w przypadku częściowej odpowiedzi lub progresji choroby (pozytywny wynik PET, wynik 4 lub 5 wg 5-punktowej skali) – powtórzyć biopsję [kategoria 2A];</li> <li>• progresja choroby (pozytywny wynik PET, wynik 5 wg 5-punktowej skali) – powtórzyć biopsję [kategoria 2A];</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Chorzy z DLBCL w stadium I/II ze zmianą masywną (≥7,5 cm<sup>4</sup>) – z wyłączeniem stadium II z rozległą chorobą w obrębie krezki<sup>5</sup></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R-CHOP ± ISRT<sup>6</sup> [kategoria 2A];</li> <li>• jeśli ISRT jest zaplanowana – należy dokonać oceny przed RT na podstawie PET/CT w celu potwierdzenia odpowiedzi</li> <li>• jeśli ISRT nie jest zaplanowana – po 3-4 cyklach R-CHOP należy dokonać ponownej oceny na podstawie PET-CT [kategoria 2A];</li> </ul> <p><u>Chorzy z DLBCL w stadium II z rozległą chorobą w obrębie krezki<sup>5</sup> lub stadium III/IV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• preferowana terapia pierwszej linii – R-CHOP [kategoria 1] lub <b>POL-R-CHP u chorych z wynikiem IPI ≥2</b> [kategoria 1];</li> <li>• po 2-4 cyklach R-CHOP należy dokonać ponownej oceny na podstawie PET-CT lub CT [kategoria 2A].</li> <li>• inną rekomendowaną opcją jest schemat DA-EPOCH-R [kategoria 2A].</li> </ul>

<sup>4</sup> Niektóre badania określają 10 cm jako granicę do określenia choroby ze zmianą masywną

<sup>5</sup> Obejmuje chorobę wielogniskową i masywną chorobę, która nie jest podatna na RT

<sup>6</sup> ISRT zaleca się u chorych, którzy nie kwalifikują się do chemioimmunoterapii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p><u>Chorzy z DLBCL w dowolnym stadium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schematy DA-EPOCH w skojarzeniu z rutyksumabem, R-CDOP, R-CEOP, R-GCVP [kategoria 2A] i R-CEPP [kategoria 2B] zaleca się jako alternatywne opcje terapeutyczne u chorych z dysfunkcją lewej komory serca;</li> <li>• schematy R-CDOP, R-mini-CHOP, R-GCVP [kategoria 2A] i R-CEPP [kategoria 2B] zaleca się jako alternatywne opcje terapeutyczne u chorych o słabej kondycji i chorych w wieku &gt;80 r.ż. z chorobami współistniejącymi.</li> </ul>
CCA 2022	<p><b>Wstępna terapia DLBCL</b></p> <p>U chorych w wieku &gt;60 lat zaleca się podawanie przez 3-7 dni prednizonu w dawce 100 mg/dobę przed R-CHOP oraz profilaktykę G-CSF w celu zmniejszenia toksyczności.</p> <p>R-CEOP (z etopozydem 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. dzień 1 i 100 mg/m<sup>2</sup> po dniach 2-3) można stosować u chorych z DLBCL, którzy mają zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory lub wcześniejszą maksymalną skumulowaną ekspozycję na antracykliny. Stosowanie R-CEOP powinno być ograniczone do chorych z bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania antracyklin, ponieważ wykazano, że R-CEOP był związany z gorszym 4-letnim PFS (32% vs 52%) i OS (39% vs 59%) w porównaniu z R-CHOP.</p> <p><u>DLBCL w stadium ograniczonym bez zmiany masywnej (&lt;10 cm), w przypadku gdy IPI<sup>7</sup>=0 lub IPI=1 w związku z wiekiem &gt;60 r.ż. lub choroby w II stadium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 cykle R-CHOP jeśli CR potwierdzone w PET/CT w okresie 14-21 dni po 3 cyklu;</li> <li>• 6 cykli R-CHOP + radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IFRT; 30-35Gy) jeśli PR potwierdzone w PET/CT po 3 cyklu;</li> <li>• 3 cykle RCHOP + IFRT w przypadku chorych, u których stwierdzono brak tolerancji na więcej niż 3 cykle;</li> <li>• 6 cykli R-CHOP u chorych, u których nie ma możliwości wykonania śródkresowego PET lub 4 cykle R-CHOP u chorych spełniających następujące kryteria: wiek 18-60, stadium I-II, poziom LDH w normie, ECOG 0-1, zmiana masywna o wymiarze &lt;7,5cm.</li> </ul> <p><u>DLBCL w stadium ograniczonym bez zmiany masywnej (&lt;10 cm), w przypadku gdy IPI=2-4 lub IPI=1 w związku z podwyższonym poziomem LDH lub ECOG &gt;1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R-CHOP bez IFRT jeśli CR potwierdzone w PET/CT w okresie 14-21 dni po 3 cyklu;</li> <li>• 6 cykli R-CHOP + IFRT (30-35Gy) jeśli PR potwierdzone w PET/CT po 3 cyklu</li> <li>• 3 cykle RCHOP + IFRT w przypadku chorych, u których stwierdzono brak tolerancji na więcej niż 3 cykle.</li> </ul> <p><u>DLBCL w stadium zaawansowanym lub stadium ograniczonym ze zmianą masywną (≥10 cm), w przypadku gdy IPI=0-3 lub gdy chory jest w wieku &gt;70 r.ż lub w złej kondycji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R-CHOP, po których możliwe jest zastosowanie IFRT (30-35Gy), w przypadku gdy w PET/CT stwierdzono zlokalizowaną, niepostępującą chorobę resztkową z wynikiem PET-dodatnim w okresie 21-28 dni po 6 cyklu.</li> </ul>

<sup>7</sup> Czynniki ryzyka IPI zmodyfikowane wg stadium, w przypadku stadium ograniczonego obejmują: podwyższone LDH, stadium II, stan wydolności ECOG 2-4, wiek >60 lat.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p><u>DLBCL w stadium zaawansowanym), w przypadku gdy IPI<sup>8</sup>=4-5 i gdy chory jest w wieku &lt;70 r.ż</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R-CHOP, następnie chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek/ASCT, jeśli stwierdzono brak CR lub nawrót;</li> <li>• 4-6 cykli R-CHOP, następnie chemioterapia z zastosowaniem wysokich dawek/ASCT w przypadku pierwszej remisji. Szczególnie polecany jeśli stwierdzono wynik PET-dodatni po 4 cyklach R-CHOP;</li> <li>• IFRT (30-35Gy) w przypadku zlokalizowanej niepostępującej choroby resztkowej z wynikiem PET-dodatnim w badaniu PET/CT w okresie 21-28 dni po 6 cyklu R-CHOP.</li> </ul>
SMO/PSH/PCO 2022	<p><b>Nowo rozpoznani chorzy z DLBCL</b></p> <p><u>Chorzy z DLBCL w stadium ograniczonym (IA lub IIA) bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 cykle R±CHOP + RT 30 Gy lub 6 cykli R±CHOP. Preferowany jest R-CHOP [poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A], nie należy wstrzymywać leczenia z powodu niedostępności rytuksymabu – można zastosować chemioterapię CHOP;</li> <li>• 3 cykle R-CHOP + RT 30 Gy u chorych na DLBCL zlokalizowanego w obrębie szyi, pod pachami lub w pachwinach, w przypadku którego zastosowanie radioterapii wiąże się z niskim ryzykiem zachorowalności [poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: B];</li> <li>• w przypadku IPI = 0, zaleca się 4 cykle R-CHOP, a następnie 2 cykle rytuksymabu pod warunkiem, że obrazowanie PET na wczesnym etapie leczenia (ang. <i>interim PET</i>, iPET) wykaże uzyskanie całkowitej odpowiedzi metabolicznej na leczenie (punktacja 1-3 w skali z Deauville). W przypadku IPI &gt;0 oraz choroby zlokalizowanej w miejscach, w których konieczne jest unikanie RT, należy zastosować 6 cykli R-CHOP [poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A];</li> <li>• zaleca się terapię sterowaną PET z zastosowaniem 3 cykli R-CHOP oraz ocenę iPET. Jeśli wynik iPET jest negatywny (punktacja 0-3 w skali z Deauville), to należy zastosować 1 dodatkowy cykl R-CHOP bez RT. W przypadku pozytywnego wyniku iPET (punktacja 4 w skali z Deauville), rekomenduje się 1 dodatkowy cykl R-CHOP, a następnie RT 30 Gy) kontrolę stosując badanie PET na koniec leczenia. W przypadku uzyskania 5 punktów w skali Deauville zaleca się powtórne wykonanie biopsji.</li> </ul> <p><u>Chorzy z DLBCL w stadium ograniczonym (IA lub IIA) ze zmianą masywną (≥7,5 cm)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R±CHOP + RT 30-36 Gy. Preferowany jest R-CHOP [poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A], nie należy wstrzymywać leczenia z powodu niedostępności rytuksymabu – można zastosować chemioterapię CHOP;</li> <li>• RT można rozważyć według uznania lekarza i chorego, mając na uwadze ryzyko i korzyści [poziom dowodów: 2, siła rekomendacji: B].</li> </ul> <p><u>Chorzy w zaawansowanym stadium DLBCL</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R±CHOP. Preferowany jest R-CHOP [poziom dowodów: 1, siła rekomendacji: A], nie należy wstrzymywać leczenia z powodu niedostępności rytuksymabu – można zastosować chemioterapię CHOP;</li> </ul>

<sup>8</sup> Czynniki ryzyka IPI zmodyfikowane wg stadium, w przypadku stadium zaawansowanego obejmują: podwyższone LDH, stadium III/IV, zajęte >1 miejsc poza węzłowe, ECOG 2-4, wiek >60 lat.



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku początkowych masywnych zmian węzłowych można rozważyć RT zgodnie z decyzją lekarza i chorego [poziom dowodów: 2, siła rekomendacji: B].</li> </ul> <p><u>Profilaktyka zajęcia OUN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioterapia dooponowo lub metotreksat w dużych dawkach (HD-MTX) według decyzji lekarza i chorego.</li> </ul>
LC 2021	<p><b>Terapia I linii u chorych z DLBCL</b></p> <p><u>W przypadku choroby w stadium ograniczonym</u> (IPI 0-1, choroba bez zmiany masywnej, zajęte ≤1 miejsce pozawęzłowe) zaleca się zastosowanie 3-4 (wyjątkowo 6) cykli R-CHOP, a następnie ocenę PET. Istnieje możliwość zastosowania PET z leczeniem dostosowanym do odpowiedzi. W sytuacji zastosowania 3 cykli R-CHOP należy kontynuować leczenie w skojarzeniu z RT lub wykonać obrazowanie PET. Jeżeli wynik jest negatywny, należy zastosować jeden dodatkowy cykl R-CHOP.</p> <p><u>W przypadku zaawansowanego stadium choroby</u> standardowa terapia to 6 cykli R-CHOP. Zaleca się ISRT, jeśli pod koniec leczenia R-CHOP stwierdzono pozytywny wynik PET (punktacja 4-5 w skali z Deauville). W przypadku zajęcia nowego miejsca lub progresji (brak odpowiedzi), opcje leczenia mogą obejmować ISRT lub inną terapię ratunkową.</p> <p><u>U chorych z rearanżacją genu MYC</u> zaleca się zastosowanie 6 cykli R-CHOP.</p> <p><u>W przypadku chłoniaka z podwójną translokacją (MYC i BCL2 lub BCL6) lub potrójną translokacją (MYC, BCL2, BCL6)</u> zaleca się zastosowanie 6 cykli chemioterapii DA-EPOCH-R. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie HD-MTX pod koniec schematu leczenia <u>u chorych z wysokim ryzykiem zajęcia OUN</u>.</p> <p><u>U chorych w grupie wysokiego ryzyka zajęcia OUN</u> należy rozważyć dodatkowo działanie profilaktyczne przez zastosowanie HD-MTX(2-4 cykle, dawka 3 g/m<sup>2</sup>) w połączeniu z R-CHOP.</p> <p><u>U chorych objawowych i/lub starszych (&gt;60 lat)</u> należy rozważyć wstępne podanie kortykosteroidów oraz profilaktykę pierwotną z użyciem G-CSF<sup>9</sup> u chorych w wieku &gt;60 lat otrzymujących R-CHOP lub R-CEOP. <u>Każdy chory z epizodem gorączki neutropenicznej, niezależnie od wieku, powinien otrzymać późniejszą profilaktykę G-CSF.</u></p>
NCCN 2020	<p><b>Pierwsza linia terapii DLBCL</b></p> <p><u>Chorzy z DLBCL w I i II stadium z nowotworem o niewielkich rozmiarach i IPI = 0</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>R-CHOP w 14-dniowym<sup>10</sup> cyklu (4-6 cykli);</li> </ul>

<sup>9</sup> Pierwotna profilaktyka z użyciem leków z grupy G-CSF (filgrastym/pegfilgrastym) jest zalecana do stosowania w przypadku chorych w wieku >65 lat, chorych zakażonych wirusem HIV lub chorych z wysokim ryzykiem (>20%) gorączki neutropenicznej (otwarte rany, aktywne zakażenie, naciek szpiku przez nowotwór, zły stan sprawności, skojarzona chemioradioterapia). W większości przypadków, w których HD-MTX stosuje się w profilaktyce OUN, zaleca się stosowanie pegfilgrastymu, filgrastym należy stosować w celu skrócenia okresu bez chemioterapii i należy go odstawić na 48 godzin przed chemioterapią.

<sup>10</sup> Schemat R-CHOP podaje się najczęściej w 21-dniowym cyklu



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>R-CHOP w 14-dniowym cyklu (4-6 cykli), następnie ISRT ze standardową lub wyższą dawką promieniowania zależnie od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na R-CHOP (odpowiednio całkowitej lub częściowej);</li> <li>R-CHOP (4 cykle), następnie rytuksymab (2 cykle).</li> </ul> <p><u>Chorzy z DLBCL w I i II stadium z nowotworem o niewielkich rozmiarach i IPI <math>\geq 1</math></u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>R-CHOP (3 cykle), następnie ISRT ze standardową lub wyższą dawką promieniowania zależnie od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na RCHOP (odpowiednio całkowitej lub częściowej);</li> <li>R-CHOP (6 cykli);</li> <li>R-CHOP (6 cykli), następnie ISRT ze standardową lub wyższą dawką promieniowania zależnie od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na R-CHOP (odpowiednio całkowitej lub częściowej).</li> </ul> <p><u>Chorzy z DLBCL w I i II stadium z nowotworem o dużych rozmiarach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>R-CHOP (6 cykli);</li> <li>R-CHOP (6 cykli), następnie ISRT ze standardową lub wyższą dawką promieniowania zależnie od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na R-CHOP (odpowiednio całkowitej lub częściowej);</li> </ul> <p><u>Chorzy z DLBCL w III i IV stadium</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>udział w badaniu klinicznym</li> <li>R-CHOP (2-4cykli), a następnie ocena efektów leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>w celu uzyskania częściowej lub pełnej odpowiedzi należy podać 6 cykli R-CHOP;</li> <li>w przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy zastosować drugą linię leczenia.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leczeniem z wyboru jest schemat R-CHOP w 21-dniowym lub 14-dniowym cyklu.</b> Inne opcje terapeutyczne jakie można rozważyć w pierwszej linii terapii DLBCL obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>DA-EPOCH-R w przypadku dorosłych chorych w dobrej kondycji;</li> <li>DA-EPOCH-R, R-CEPP, R-CDOP, R-CEOP, R-GCVP w przypadku chorych z zaburzeniami kardiologicznym;</li> <li>R-CEPP, R-CDOP, R-GCVP, R-mini-CHOP w przypadku dorosłych o słabej kondycji lub osób starszych, obciążonych chorobami;</li> </ul> <p>W stadium I i II choroby zastosowanie ISRT po terapii R-CHOP może skutkować wyleczeniem chłoniaka u większej liczby chorych. Zaleca się jej stosowanie jedynie w przypadku nowotworów z większym prawdopodobieństwem nawrotu. Natomiast w przypadku chłoniaka jąder stosuje się radioterapię moszny zamiast ISRT.</p> <p>W przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie R-CHOP, zastosowanie ISRT może zostać rozważone jako dodatkowa opcja leczenia w dawce standardowej.</p> <p>W przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na zastosowanie R-CHOP oraz gdy wartość pięciopunktowej skali PET wynosi 4, zaleca się ISRT o wyższej dawce promieniowania.</p> <p>W przypadku uzyskania częściowej odpowiedzi na zastosowanie R-CHOP oraz gdy wartość pięciopunktowej skali PET wynosi 5, możliwe są 3 opcje dalszego postępowania:</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISRT o wyższej dawce promieniowania;</li> <li>przeszczepienie autologicznych komórek z/bez ISRT pod warunkiem, że ukończono stosowanie 6 cykli RCHOP lub 4-6 cykli R-CHOP w 14-dniowym cyklu;</li> <li>udział w badaniu klinicznym.</li> </ul> <p>W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub progresji choroby należy rozpocząć drugą linię leczenia.</p>
AHS 2019	<p><b>Wstępna terapia DLBCL<sup>11</sup></b></p> <p><u>DLBCL w stadium ograniczonym bez zmiany masywnej (&lt;7 cm) i bez czynników ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4 cykle R-CHOP pod warunkiem, że na podstawie badania PET/CT wykonanego w czasie 14-21 dni po 4 cyklu, odnotowano uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>6 cykli R-CHOP + IFRT 30-35Gy pod warunkiem, że na podstawie badania PET/CT po 4 cyklu leczenia R-CHOP, odnotowano uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>3 cykle R-CHOP + IFRT, jeśli chorzy nie tolerują więcej niż 3 cykli R-CHOP.</li> </ul> <p><u>DLBCL w stadium ograniczonym bez zmiany masywnej (&lt;7 cm) i 1-4 czynniki ryzyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 cykli R-CHOP pod warunkiem, że na podstawie badania PET/CT wykonanego w czasie 14-21 dni po 4 cyklu, odnotowano uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>6 cykli R-CHOP + IFRT 30-35Gy pod warunkiem, że na podstawie badania PET/CT po 4 cyklu leczenia R-CHOP, odnotowano uzyskanie jedynie częściowej odpowiedzi na leczenie.</li> </ul> <p><u>DLBCL w stadium zaawansowanym lub ograniczonym ze zmianą masywną (≥ 7 cm) i 0-3 czynniki ryzyka lub wiek &gt;65 r.ż.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 cykli R-CHOP, następnie rozważenie zastosowania IFRT 30-35Gy do miejsca wcześniejszej zmiany masywnej pod warunkiem, że na podstawie badania PET/CT wykonanego w czasie 21-28 dni po 6 cyklu R-CHOP, nie odnotowano uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie;</li> <li>u chorych w wieku &gt;60 r.ż. zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 100 mg/dobę przez okres 3-7 dni przed leczeniem R-CHOP oraz profilaktykę G-CSF w celu zmniejszenia toksyczności.</li> </ul> <p><u>DLBCL w stadium zaawansowanym i 4-5 czynników ryzyka oraz wiek &lt;70 r.ż.</u></p> <p>Alternatywne opcje terapeutyczne obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 cykli R-CHOP, a następnie terapia wysokimi dawkami lub ASCT w przypadku braku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie bądź wystąpienia nawrotu choroby;</li> </ul>

<sup>11</sup> Czynniki ryzyka IPI dla choroby w stadium ograniczonym obejmują: podwyższone LDH, II stadium choroby, ECOG: 2-4 i wiek >60 r.ż. Czynniki ryzyka IPI dla choroby w stadium zaawansowanym obejmują: podwyższone LDH, III/IV stadium choroby, zajęcie >1 miejsca pozawęzłowego, ECOG: 2-4 i wiek >60 r.ż.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 cykli R-CHOP, a następnie chemioterapia z użyciem wysokich dawek lub ASCT podczas okresu pierwszej remisji choroby – szczególnie rekomendowane w przypadku podwójnej ekspresji białka MYC/BCL2 lub pozytywnego wyniku PET po zastosowaniu 4 cykli R-CHOP;</li> <li>• IFRT 30-35Gy do miejsca wcześniejszej zmiany masywnej w przypadku braku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie chemioterapią;</li> <li>• należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN stosując dożylnie HD-MTX.</li> <li>• u chorych w wieku &gt;60 r.ż. zaleca się stosowanie prednizonu w dawce 100 mg/dobę przez okres 3-7 dni przed leczeniem R-CHOP oraz profilaktykę G-CSF w celu zmniejszenia toksyczności;</li> </ul> <p>Natomiast u chorych z DLBCL, którzy przebyli chorobę serca i mają zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory należy zastosować R-CEOP.</p> <p>U chorych ze zmianą masywną, która wynosi &gt;10 cm lub z zajęciem kości (zwłaszcza w stadium I-II) należy rozważyć konsultację radioonkologiczną, nawet w przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej po leczeniu R-CHOP, potwierdzonej za pomocą PET/CT.</p>
ESMO 2018	<p><b>Terapia osób starszych z DLBCL<sup>12</sup></b></p> <p><u>Celem leczenia w pełni sprawnych starszych chorych w wieku &lt;80 r.ż.</u> powinno być całkowite wyleczenie, a preferowanym schematem leczenia jest stosowanie antracyklin w pełnej dawce. Jako leczenie pierwszej linii rekomenduje się R-CHOP [poziom dowodów 1; stopień rekomendacji A].</p> <p><u>W przypadku w pełni sprawnych chorych w wieku &gt;80 r.ż. bez chorób współistniejących</u> odpowiednie może być zastosowanie R-CHOP ze zmniejszoną dawką [poziom dowodów 3; stopień rekomendacji B].</p> <p><u>W przypadku starszych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia</u> odpowiednie są schematy leczenia ze zmniejszoną dawką takie jak R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE lub o słabszym działaniu jak R-Gem-Ox [poziom dowodów 3; stopień rekomendacji B].</p> <p>W przypadku starszych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia można rozważyć również chemioterapię jednoskładnikową, taką jak bendamustyna [poziom dowodów 2; stopień rekomendacji C] lub piksantron [poziom dowodów 1; stopień rekomendacji C].</p>
GELTAMO 2018	<p><b>Pierwsza linia terapii DLBCL</b></p> <p>Leczenie pierwszej linii można dobierać na podstawie czynników takich jak stopień zaawansowania choroby (stadium ograniczone lub rozsiane), wieku chorego i wynik IPI.</p> <p><u>Pierwsza linia terapii u chorych z DLBCL obejmuje:</u></p>

<sup>12</sup> ESMO definiuje trzy różne kategorie sprawności chorych w podeszłym wieku: chory sprawny (ang. *fit patient*) – zastosowanie standardowego leczenia, w tym zastosowanie większej dawki, nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (AE) związanych z leczeniem lub niezwiązanych z leczeniem w porównaniu z młodym sprawnym chorym; chory z grupy ryzyka (ang. *vulnerable patient*) – wysokie ryzyko wystąpienia AE związanych z leczeniem lub AE niezwiązanych z leczeniem podczas otrzymywania standardowego leczenia. Kategoria obejmuje grupę chorych, począwszy od tych którzy znajdują się na granicy nietolerancji standardowego leczenia, do tych, którzy są bliscy uznania za nieuleczalnie chorych; chory z chorobą nieuleczalną (ang. *terminally ill patient*) – chory z krótką oczekiwaną długością życia (tylko około 3 miesiące, z powodu chłoniaka lub choroby współistniejącej prowadzącej do zgonu) i dlatego nie odniesie korzyści z żadnego leczenia przeciwcłoniakowego, a jedynie z najlepszej terapii podtrzymującej (BSC)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 cykle R-CHOP u chorych ze zlokalizowanym DLBCL bez niekorzystnych czynników rokowniczych rekomenduje się zastosowanie [stopień rekomendacji 1A]. U chorych z DLBCL i wysokimi czynnikami ryzyka w przypadku wystąpienia odpowiedzi całkowitej w badaniu PET/CT zaleca się 2 dodatkowe cykle R-CHOP [stopień rekomendacji 1A]. W przypadku stwierdzenia podczas badania PET/CT braku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie, zaleca się zastosowanie 2 dodatkowych cykli R-CHOP oraz IFRT [stopień rekomendacji 1A];</li> <li>• 6 cykli R-CHOP w skojarzeniu z radioterapią u chorych ze zlokalizowanym DLBCL ze zmianą masywną (&gt;7 cm) [stopień rekomendacji 2B];</li> <li>• 6-8 cykli R-CHOP co 21 dni stanowi standardowe leczenie u chorych z rozsianym DLBCL w wieku od 60 do 80 r.ż. [stopień rekomendacji 1A]. U niektórych chorych w przypadku wystąpienia zmiany masywnej lub zmian pozawęzłowych korzystne może być zastosowanie radioterapii [stopień rekomendacji 1B];</li> <li>• 6 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni stanowi standardowe leczenie u chorych z rozsianym DLBCL w wieku &lt;60 r.ż. z IPI 0-2 [stopień rekomendacji 1A]. U niektórych chorych w przypadku wystąpienia zmiany masywnej lub zmian pozawęzłowych korzystne może być zastosowanie radioterapii [stopień rekomendacji 1B];</li> <li>• w przypadku chorych z rozsianym DLBCL w wieku poniżej 60 r.ż. z wysokim wynikiem IPI (3-5) nie ma określonych standardów leczenia. W przypadku tych chorych należy rozważyć udział w badaniu klinicznym. Zazwyczaj w tej grupie zaleca się zastosowanie 6 lub 8 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni [stopień rekomendacji 1B];</li> <li>• w przypadku chorych z rozsianym DLBCL w wieku powyżej 80 r.ż. nie ma określonych standardów leczenia. Jeżeli to możliwe, zaleca się stosowanie konwencjonalnych metod leczenia, takich jak R-CHOP lub stosowanie zmniejszonych dawek tych samych leków (R-mini-CHOP) [stopień rekomendacji 1C]. Doksorubicynę można zastąpić liposomalną doksorubicyną lub innymi środkami, takimi jak etopozyd, mitoksantron lub gemcytabina [stopień rekomendacji 1C].</li> </ul>
SITC 2020	<p><b>Pierwsza linia terapii DLBCL</b> U dorosłych chorych z DLBCL jako pierwszą linię leczenia zaleca się schemat R-CHOP.</p>
ALA 2021	<p><b>Pierwsza linia terapii DLBCL</b> Skojarzenie rytuksymabu z chemioterapią CHOP stanowi standardowy schemat pierwszej linii leczenia u większości chorych z DLBCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni jest zalecane w pierwszej linii leczenia DLBCL w zaawansowanym stadium [stopień rekomendacji IA];</li> <li>• w przypadku chorych w wieku &lt;80 r.ż. zalecane jest leczenie pełną dawką, jeśli czynność narządów i stopień toksyczności są odpowiednie [stopień rekomendacji: III-1 A];</li> <li>• w przypadku całkowitej remisji metabolicznej po R-CHOP nie zaleca się stosowania terapii komórkowej ani terapii podtrzymującej w celu konsolidacji [stopień rekomendacji: IA];</li> <li>• w przypadku chorych z ograniczonym stadium choroby, bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm) oraz wynikiem IPI=0, 4 zaleca się cykle R-CHOP co 21 dni, a następnie dwa cykle monoterapii rytuksymabem (jest to równoważne 6 cyklom R-CHOP) [stopień rekomendacji: IIA];</li> <li>• w przypadku chorych z ograniczonym stadium choroby i z wynikiem IPI ≥1 skorygowanym o stadium należy rozważyć ISRT, jeśli konieczne jest skrócenie leczenia chemioimmunoterapią [stopień rekomendacji: IIB], chociaż preferowane jest 6 cykli R-CHOP.</li> </ul> <p><u>U chorych z wysokim ryzykiem</u> biologicznym rekomendowane jest włączenie do badań klinicznych, jeśli istnieje taka możliwość. U młodszych, sprawnych chorych z saalPI = 2-3 w wybranych przypadkach można rozważyć intensyfikację leczenia do R-DA-EPOCH lub R-CHOEP w cyklu 14 dniowym [stopień rekomendacji: III-2C].</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p><u>U starszych chorych</u> zalecane jest stosowanie prednizonu jako wstępnego leczenia [stopień rekomendacji: III-2 B] oraz podawanie profilaktycznie czynnika stymulującego kolonie granulocytów podczas każdego z cykli leczenia [stopień rekomendacji: III B]. U sprawnych starszych chorych zalecane jest 6 cykli R-CHOP w skojarzeniu z prednizonem i G-CSF [stopień rekomendacji: IA]. W przypadku starszych chorych we wczesnym stadium choroby bez zmian masywnych można rozważyć terapię skróconą, tj. 3-4 cykle R-CHOP w skojarzeniu z ISRT [stopień rekomendacji: IIB]. W przypadku chorych w wieku &gt;80 r.ż. lub z przeciwwskazaniem do R-CHOP należy rozważyć R-mini-CHOP [stopień rekomendacji: III-2B].</p> <p><u>U chorych z zajęciem OUN</u> zaleca się stosowanie schematu skojarzonej chemioterapii obejmującej metotreksat i cytarabinę w dużych dawkach podawane dożylnie oraz standardową chemoimmunoterapię, zwykle podawane w naprzemiennych cyklach leczenia. Możliwe jest rozważenie RT i przeszczepienia SCT [stopień rekomendacji: III-2,B].</p> <p><u>U chorych w grupie wysokiego ryzyka zajęcia OUN</u> nie jest zalecana profilaktyka metotreksatem dooponowo, z wyjątkiem sytuacji kiedy nie jest możliwe stosowanie profilaktyki układowej [stopień rekomendacji: III-2,B]. Zalecane są 2-3 cykle dożylnie metotreksatem w dużej dawce (3g/m<sup>2</sup>) jako terapia dodana do R-CHOP u chorych z wysokim OUN-IPI lub specyficznymi lokalizacjami pozawęzłowymi [stopień rekomendacji: III-2 C].</p>
<p>Pan London 2020<sup>13</sup></p>	<p>Podstawowe leczenie DLBCL opiera się na schemacie R-CHOP. U chorych z dobrą sprawnością należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów jako wstępnego leczenia. W przypadku szybkiego postępu choroby należy rozważyć zastosowanie rasbirykazy.</p> <p><b>Leczenie wczesnego stadium DLBCL</b></p> <p><u>DLBCL w stadium IA bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm):</u> 3-4 cykle R-CHOP podawane co 21 dni i ISRT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zalecane jest podawanie 3 cykli R-CHOP, a następnie ISRT w miejscu występowania choroby;</li> <li>• w przypadku działań niepożądanych radioterapii zalecane jest 6 cykli R-CHOP;</li> <li>• skrócenie R-CHOP do 4 cykli można rozważyć u chorych z niskim ryzykiem (wiek &lt;60 r.ż., prawidłowy lipidogram, ECOG - 0), którzy osiągnęli remisję w PET.</li> </ul> <p><u>DLBCL w stadium IIA bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm):</u> 6 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni. W przypadku, gdy choroba jest podatna na radioterapię można rozważyć skojarzenie 3-4 cykli R-CHOP z ISRT.</p> <p><u>DLBCL w stadium IA/IIA ze zmianą masywną (≥7,5 cm):</u> 6 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni, następnie ISRT.</p> <p><u>Profilaktyka zajęcia OUN</u> powinna być rozważona u chorych z wysokim OUN-IPI (4-6), z zajęciem &gt; 3 lokalizacji pozawęzłowych (niezależnie od OUN-IPI), z zajęciem jąder, nerek/nadnerczy i wewnątrznaczyniowym, należy rozważyć także u chorych z zajęciem piersi i macicy. Zaleca się stosowanie dużych dawek metotreksatu (2-3 cykle w dawce ≥3 g/m<sup>2</sup>).</p> <p>U chorych z współistniejącymi chorobami serca można rozważyć stosowanie R-GCVP lub R-CEOP.</p> <p>U chorych w wieku &gt;80 r.ż. lub w złej kondycji należy rozważyć zastosowanie R-mini-CHOP.</p>

<sup>13</sup> Należy podkreślić, że autorzy publikacji *Pan London 2020* podkreślili, że wytyczne te należy rozpatrywać w połączeniu z najnowszymi wytycznymi NICE oraz wszystkimi obowiązującymi wytycznymi krajowymi i/lub międzynarodowymi

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<b>Leczenie zaawansowanego stadium DLBCL:</b> 6 cykli R-CHOP podawanych co 21 dni, następnie ISRT miejscowo na obszary objęte zmianą masywną.
BHS 2020	<p><b>Pierwsza linia terapii DLBCL</b></p> <p><u>U chorych &lt;60 r.ż lub w wieku 60 - 80 lat i z dobrą sprawnością:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych bez zmian masywnych, z wynikiem saalPI=0: 4 cykle R-CHOP i 2 cykle rutyksuabem lub 3 cykle R-CHOP w skojarzeniu z IFRT;</li> <li>• u chorych ze zmianami masywnymi, z wynikiem saalPI=0-1: 6 cykli R-CHOP, dodatkowo można rozważyć ISRT w miejscach objętych zmianami masywnymi;</li> <li>• u chorych z wynikiem saalPI ≥2: 6 cykli R-CHOP, dodatkowo 2 cykle rutyksuabem w przypadku pozytywnego wyniku PET, u wybranych chorych profilaktyka zajęcia OUN lub w przypadku chorych z chłoniakami z komórek B wysokiego stopnia złośliwości z obecnością translokacji MYC i BCL2 i/lub BCL6: 6 cykli R-CHOP i 2 cykle rutyksuabem lub 6 cykli DA-EPOCH-R.</li> </ul> <p><u>U chorych &gt;80 r.ż lub w wieku 60 - 80 lat i ze złą sprawnością:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych z frakcją wyrzutową w normie – R-mini-CHOP;</li> <li>• u chorych z nieprawidłową frakcją wyrzutową – R-mini-CHOP w skojarzeniu z etopozydem, liposomalną doksorubicyną lub gemcytabiną;</li> <li>• w przypadku chorych niekwalifikujących się do chemioterapii – leczenie paliatywne.</li> </ul>
<b>Wytyczne polskie</b>	
PTOK 2020	<p>Leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Cel terapii obejmuje uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenie. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego cel terapii obejmuje dążenie do przedłużenia i poprawy jakości życia. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane zaawansowaniem choroby, czynnikami prognostycznymi, wiekiem, stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi, a także wyborem chorego.</p> <p><u>U chorych z wczesną postacią DLBCL (stadium I) bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pacha, szyja) rekomenduje się zastosowanie 3-4 cykli R-CHOP + ISRT w dawce 30 Gy [stopień rekomendacji 1B]. W przypadku lokalizacji choroby w obszarach predysponujących do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii, alternatywę dla leczenia skojarzonego może stanowić immunochemioterapia w postaci 6 cykli R-CHOP [stopień rekomendacji 1A].</u></p> <p><u>U chorych z wczesną postacią DLBCL (stadium II) bez zmiany masywnej (&lt;7,5 cm) zaleca się zastosowanie 6 cykli R-CHOP [stopień rekomendacji 1A].</u></p> <p><u>U chorych z wczesną postacią DLBCL (stadium I-II) ze zmianą masywną, należy zastosować schemat leczenia taki jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cykli R-CHOP+ ISRT w dawce 30 Gy na obszary ze zmianą masywną [stopień rekomendacji 1B].</u></p> <p><u>U chorych z zaawansowanym stadium DLBCL (stadium III i IV) zaleca się podanie 6–8 cykli R-CHOP co 21 dni, których warianty powinno stanowić 6 cykli R-CHOP co 21 dni lub R-CHOP co 14 dni z 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu [stopień rekomendacji 1A].</u></p> <p>Nie ma ustalonego standardu postępowania u <u>chorych wysokiego ryzyka według IPI</u>, najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą może być terapia R-CHOEP-14, R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R [stopień rekomendacji 2C]. Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w celu konsolidacji pierwszej remisji, zwłaszcza w ramach badań klinicznych [stopień rekomendacji 1C].</p> <p>Po zakończeniu immunochemioterapii w zaawansowanych postaci choroby zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (&gt; 7,5 cm) lub w miejscach pozawęzłowych [stopień rekomendacji 1B].</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodu]
	<p>U niektórych chorych z zaawansowaną postacią DLBCL należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN [stopień rekomendacji 2B].</p> <p>Różnicowanie podtypów molekularnych na GCB-DLBCL w porównaniu z ABC-DLBCL, poza protokołami badań klinicznych, nie powinno mieć wpływu na podejmowane decyzje terapeutyczne [stopień rekomendacji 1C].</p> <p><u>Populacja chorych na DLBCL związanych z zakażeniem HIV</u></p> <p>U chorych na DLBCL związanych z zakażeniem HIV zaleca się jednoczesne zastosowanie R-CHOP + cART [stopień rekomendacji 1A]. Alternatywny schemat immunochemioterapii może również stanowić R-EPOCH [stopień rekomendacji 2B].</p> <p>Wszyscy chorzy z HIV powinni otrzymać profilaktycznie terapię przeciwinfekcyjną w postaci postaci kotrimoksazolu, flukonazolu i acyklowiru oraz G-CSF [stopień rekomendacji 1A].</p> <p><u>Populacja chorych na DLBCL i zakażeniem HCV lub HBV</u></p> <p>U chorych z zakażeniem HBV rozpoczęcie chemioterapii, zwłaszcza w skojarzeniu z przeciwciałem anti-CD20, powinno być odroczone do momentu ustabilizowania zakażenia. Profilaktyka przeciwwirusowa winna być rutynowo stosowana u chorych z przewlekłym zakażeniem HBV [stopień rekomendacji 1B].</p> <p><u>Populacja chorych na DLBCL i zajęciem OUN</u></p> <p>U chorych, u których doszło do zajęcia OUN należy zastosować immunochemioterapię R-CHOP wraz z leczeniem dokanałowym (Ara-C, MTX) i dużymi dawkami MTX stosowanymi układowo [stopień rekomendacji 1A].</p> <p><u>Populacja starszych chorych na DLBCL</u></p> <p>Nie ma jednoznacznej granicy wieku definiującej starszych chorych. Decyzje terapeutyczne powinny być podejmowane na podstawie nie tylko wieku chorego, ale także stanu ogólnego i chorób towarzyszących [stopień rekomendacji 1A].</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do leczenia radykalnego powinni otrzymać R-CHOP w pełnych należnych dawkach [stopień rekomendacji 1B].</p> <p>Zmodyfikowany protokół R-CHOP, w tym polegający na zmniejszeniu dawki niezbędnej cytostatyków i/lub zastąpieniu ich innymi lekami, powinien być rozważony u chorych niekwalifikujących się do leczenia standardowego [stopień rekomendacji 2C].</p> <p>Przed podjęciem decyzji o leczeniu standardowym lub zmodyfikowanym protokołem R-CHOP chorzy w podeszłym wieku, zwłaszcza w złym stanie ogólnym (WHO &gt;2), powinni otrzymać wstępne leczenie steroidami [stopień rekomendacji 2B].</p> <p>Pierwotna profilaktyka za pomocą G-CSF jest zalecana u chorych powyżej 65. r.ż., w złym stanie ogólnym i z istotnymi chorobami towarzyszącymi [stopień rekomendacji 1A].</p>

#### NCCN 2023

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

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

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

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

#### SMO 2022, ESMO 2018

Poziom dowódów: 1 – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania z grupą kontrolną z metodologią dobrej jakości (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; 2 – badania randomizowane na małej grupie chorych lub badania randomizowane



na dużej grupie chorych z metodologią niskiej jakości (podejrzenie występowania błędu systematycznego) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność; 3 – prospektywne badania kohortowe; 4 – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; 5 – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków i opinie ekspertów;

**Siła rekomendacji:** A – silne dowody skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub niekorzystnych aspektów (zdarzeń niepożądanych i kosztów), opcjonalnie; D – umiarkowane dowody świadczące o braku skuteczności lub wskazujące na niekorzystne działanie, ogólnie nie zalecane;; E – silne dowody świadczące o braku skuteczności lub wskazujące na niekorzystne działanie, nigdy nie zalecane;

#### **LC 2021**

**Kategorie rekomendacji i klasyfikacja dowodów naukowych:** kategoria 1 – w oparciu o dowody wysokiej jakości istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest właściwa; kategoria 2A – w oparciu o dowody niższej jakości istnieje jednolity konsensus, że interwencja jest właściwa; kategoria 2B – w oparciu o dowody niższej jakości istnieje konsensus, że interwencja jest właściwa; kategoria 3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości nie jest możliwe osiągnięcie konsensusu, czy interwencja jest właściwa;

#### **GELTAMO 2018, PTOK 2020**

**Kategorie rekomendacji i klasyfikacja dowodów naukowych wg GRADE [AOTMiT 2018]:**

Stopień 1A – Silna rekomendacja (stosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania typu RCT bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych

Stopień 1B – Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości chorych w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych.

Stopień 1C – Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków.

Stopień 2A – Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez chorego bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości. Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Badania typu RCT bez poważnych ograniczeń lub silny dowód pochodzący z badań obserwacyjnych.

Stopień 2B – Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna w zależności od okoliczności lub wartości uznawanych przez chorego lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości. Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Dowód pochodzący z badań typu RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) lub bardzo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych

Stopień 2C – Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków;

#### **ALA 2021**

**Poziom dowodów:** poziom I – dowody z przeglądu systematycznego II stopnia; poziom II – dowody z randomizowanego badania z grupą kontrolną; poziom III-1 – dowody z badania z niezależnym, zaślepionym porównaniem z ważnym standardem odniesienia; poziom III-2 – dowody z badania porównawczego z równoległymi grupami, np. badanie nierandomizowane, kohortowe lub kliniczno-kontrolne; poziom III-3 – dowody z badania porównawczego bez równoległych grup kontrolnych, np. badanie jednoramienne; poziom IV – dowody z serii przypadków z wynikami uzyskanymi po badaniu

**Siła rekomendacji:** A – dowody skuteczności mogą być podstawą praktyki klinicznej; B – w większości przypadków dowody naukowe mogą być zalecane w praktyce klinicznej; C – dowody skuteczności stanowią pewne wsparcie dla zaleceń, ale należy zachować ostrożność przy ich zastosowaniu; D – słabe dowody skuteczności, zalecenie należy stosować z ostrożnością.

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W niniejszym rozdziale omówiono wyniki badania ankietowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

14 [Redacted text block]

[REDACTED]

### 3.8. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) jest najczęstszym typem chłoniaka występującym u osób dorosłych, który charakteryzuje się agresywnym i różnorodnym przebiegiem klinicznym [EMA 2022a, Chojnacki 2016, Warzocha 2017]. DLBCL jest grupą heterogennych nowotworów układu limfatycznego, mających swój początek w ośrodkach rozmnażania obwodowych limfocytów B. Choroba ta, początkowo objawia się powiększeniem węzłów chłonnych i i/lub obecnością guza w obszarze pozawęzłowym i nieleczona prowadzi do zajęcia licznych narządów. Ze względu na agresywny charakter choroby, przeżycie chorych bez leczenia wynosi zaledwie od kilku do kilkunastu miesięcy. Z tego powodu konieczne jest, aby chorzy jak najwcześniej otrzymali skuteczne leczenie, prowadzące do uzyskania całkowitej remisji i wyleczenia [Warzocha 2017].

Mimo dostępnych terapii u wielu chorych nadal nie jest osiągana zadowalająca odpowiedź na leczenie. Pierwszą linią leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) jest zwykle terapia rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem (R-CHOP). Jednak tylko 60% chorych zostaje wyleczonych za pomocą R-CHOP, natomiast aż do 40% chorych może być oporna na leczenie lub może wystąpić u nich nawrót choroby [Tilly 2022]. Inne dane wskazują, że problem nawrotu choroby i oporności na leczenie może

---

dotyczyć nawet 50% chorych [Crump 2017]. Większość nawrotów choroby występuje w czasie pierwszych 3 lat jej trwania, a tylko 10% z nich pojawia się nie później niż 5 lat po zakończeniu terapii [Warzocha 2017]. Co więcej, większość nawrotów choroby występuje w czasie pierwszych 24 miesięcy po rozpoczęciu leczenia [Maurer 2014].

Rokowanie u chorych na DLBCL w dużej mierze zależy od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych, takich jak podeszły wiek, zły stan zdrowia czy choroby współistniejące. U chorych nieodpowiadających na leczenie R-CHOP, u których nie można zastosować intensywnego leczenia ratunkowego i auto-HSCT lub/i allo-HSCT ze względu na wymienione czynniki, rokowanie jest bardzo złe, a mediana czasu przeżycia nie przekracza kilku miesięcy [Warzocha 2017]. Problem ten, może dotyczyć ponad połowy wszystkich nowozdiagnozowanych chorych, ze względu na to, że choroba ta dotyka głównie osoby powyżej 65 r.ż. [EMA EPAR 2022, Shewade 2020].

Dodatkowo, chorzy w podeszłym wieku stosujący terapię R-CHOP są szczególnie narażeni na krótkoterminową toksyczność hematologiczną (gorączka neutropeniczna, kardiotoxycywność, neurotoksyczność) oraz toksyczność długoterminową związaną z wtórną mielodysplazją lub ostrą białaczką szpikową, co przekłada się na pogorszenie funkcji poznawczych i utratę samodzielności [Bron 2017]. Rokowanie u chorych, wymagających zastosowania drugiej i kolejnych linii leczenia jest złe, natomiast chorzy, u których występuje progresja doświadczają zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz większego obciążenia systemu opieki zdrowotnej [Sehn 2021].

Szansa na długotrwałe wyleczenie zmniejsza się wraz z koniecznością zastosowania każdej kolejnej linii terapii. W przypadku chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL istnieje większe prawdopodobieństwo dalszego nawrotu lub zgonu z powodu choroby [Sehn 2015]. Eksperci kliniczni zauważają, że dostęp do wysoce skutecznych terapii w pierwszej linii może przynieść najwięcej korzyści. Co więcej, może być kluczowy dla kolejnych etapów leczenia. Czas trwania remisji po nawrocie zmniejsza się z każdą kolejną linią leczenia, dlatego tak ważne jest zapewnienie dostępu do najskuteczniejszych terapii już na początku ścieżki chorego [Raport HematoKoalicja 2022].

W celu poprawy skuteczności leczenia podjęto próby intensyfikacji chemioterapii oraz leczenia rytuksymabem poprzez zwiększenie dawek, cykli terapii lub skrócenia odstępów między cyklami. Dodatkowo, w badaniach, podjęto próby dodania terapii podtrzymującej czy zastosowania przeciwciała monoklonalnego anty-CD20. Badania te nie wykazały istotnej

---

---

poprawy wyników, a R-CHOP nadal pozostaje standardowym leczeniem pierwszej linii w DLBCL [Tilly 2022].

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę w leczeniu DLBCL, może stanowić wprowadzenie skutecznego leczenia pierwszej linii. Obiecującą alternatywą jest terapia skojarzona POL z terapią R-CHP. Polatuzumab wedotyny to koniugat przeciwciało-lek skierowany przeciwko CD79b, który ulega ekspresji na powierzchni złośliwych komórek B. Do tej pory POL wykazał skuteczność u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL. Według ostatnich doniesień POL wykazuje również skuteczność w leczeniu pierwszej linii, w leczeniu skojarzonym z R-CHP, przy zachowaniu podobnego profilu bezpieczeństwa [EMA EPAR 2022, Tilly 2022].

Produkt leczniczy Polivy® uzyskał również pozytywną opinię CHMP EMA w analizowanym wskazaniu. Zaznaczono, iż korzyści przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem preparatu Polivy®. Ponadto według dokumentu EMA, polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL-R-CHP) ma istotną klinicznie przewagę nad standardowym schematem leczenia (R-CHOP) [EMA 2022a].

Podsumowując, produkt leczniczy Polivy® wskazany w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną i powinien być objęty refundacją w leczeniu analizowanej populacji chorych w ramach *Programu lekowego leczenia na chłoniaki rozlane z dużych komórek B oraz inne chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C83, C85)*.

---

## 4. Interwencja – polatuzumab wedotyny

Produkt leczniczy Polivy® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16.01.2020 roku (data ostatniego przedłużenia pozwolenia 3 grudnia 2021 r.). Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH.

Produkt leczniczy Polivy® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawkach 30 mg i 140 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 7.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Polivy®**

<b>Kod ATC<sup>15</sup></b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01FX14
<b>Działanie leku</b>	Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Częsteczka POL składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciała monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w >95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b POL jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Polivy®: <ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii;</li> <li>w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<u>Chorzy nie poddani wcześniejszej terapii</u> Zalecana dawka POL: 1,8 mg/kg masy ciała (mc.) podanie w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy®, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku.

<sup>15</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) podawanych w skojarzeniu z produktem leczniczym Polivy® chorym z DLBCL nie poddanym wcześniejszej terapii.</p> <p><u>Chorzy z chorobą nawrotową lub oporną</u></p> <p>Zalecana dawka POL: 1,8 mg/kg mc., podanie w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy®, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Polivy® zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® w dawce 1,8 mg/kg mc., którzy otrzymali go w dawce całkowitej &gt;240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl.</p> <p><u>Chorzy z chorobą nawrotową lub oporną nie poddani wcześniejszej terapii</u></p> <p>Jeśli chory nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy® należy zastosować u chorego premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym.</p> <p><u>Sposób podawania:</u></p> <p>Produkt leczniczy Polivy® jest przeznaczony do podawania dożylnego.</p> <p>Dawkę początkową produktu leczniczego Polivy® należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. W czasie wlewu i przez co najmniej 90 minut po zakończeniu podawania dawki początkowej, chorych należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją i (lub) reakcji nadwrażliwości.</p> <p>Jeśli wcześniejsza infuzja była dobrze tolerowana, kolejną dawkę produktu leczniczego Polivy® można podać we wlewie trwającym 30 minut, a chorych należy monitorować w czasie wlewu i przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy® musi być rozpuszczony i rozcieńczony przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Powinien być podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy® nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.</p> <p><u>Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawek leku</u></p> <p>Jeśli planowana dawka produktu leczniczego Polivy® zostanie pominięta, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie dostosować harmonogram podawania leku w taki sposób, by utrzymać 21-dniowe odstępy pomiędzy dawkami.</p> <p><u>Modyfikacje dawki</u></p> <p>Należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać wlew produktu leczniczego Polivy®, jeśli u chorego wystąpi reakcja związana z infuzją. Podawanie produktu leczniczego Polivy® należy natychmiast przerwać i na stałe zakończyć, jeśli u chorego wystąpi reakcja zagrażająca życiu.</p> <p>Istnieją różne możliwości modyfikacji dawki produktu leczniczego Polivy® u chorych z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii oraz u chorych z chorobą nawrotową lub oporną, u których wystąpią neuropatia obwodowa, neutropenia, małopłytkowość lub reakcje związane z wlewem (zależnie od rodzaju i stopnia nasilenia).</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Refundacja w ramach Programu Lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Produkt leczniczy Polivy® zawiera składnik cytotoksyczny. Produkt leczniczy Polivy® należy stosować pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków cytotoksycznych. Należy zastosować procedury dotyczące właściwego postępowania z lekami przeciwnowotworowymi i cytotoksycznymi, i ich usuwania. Po rozpuszczeniu produkt nie zawiera substancji konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania pojedynczej dawki. Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki podczas postępowania z tym produktem leczniczym.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy® musi być rozpuszczony w jałowej wodzie do wstrzykiwań i przed podaniem rozcieńczony w worku infuzyjnym, zawierającym roztwór sodu</p>



	<p>chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór sodu chlorku do wstrzykiwań o stężeniu 4,5 mg/ml (0,45%), lub 5% roztwór glukozy. Roztworu otrzymanego po rozpuszczeniu produktu i roztworu do infuzji nie należy zamrażać, ani narażać na bezpośrednie działanie światła słonecznego.</p> <p><u>Środki ostrożności, które należy zastosować przed przygotowaniem produktu leczniczego do wlewu i jego podaniem:</u></p> <p>Produkt leczniczy Polivy® zawiera składnik cytotoksyczny, który jest kowalencyjnie połączony z przeciwciałem monoklonalnym. Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących prawidłowego postępowania z produktem leczniczym i jego usuwania.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b></p>	<p>U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>występowanie poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej;</li> <li>występowanie małopłytkowości lub niedokrwistości w 3 lub 4 stopniu nasilenia;</li> <li>występowanie neuropatii obwodowej i ryzyko to wzrasta z podaniem kolejnych dawek. U chorych, u których wcześniej wystąpiła neuropatia obwodowa, może nastąpić pogorszenie tego stanu. Neuropatia obwodowa zgłaszana w związku z leczeniem produktem leczniczym Polivy® to głównie neuropatia obwodowa czuciowa. Zgłaszano również występowanie neuropatii obwodowej ruchowej i czuciowo-ruchowej;</li> <li>występowanie ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc (w tym wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> i inne grzyby), bakteriemia, posocznica, zakażenie wirusem opryszczki i cytomegalowirusem. Zgłaszano przypadki reaktywacji infekcji latentnych. W przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych chorzy powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej;</li> <li>występowanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML).</li> </ul> <p>Żywe lub żywe-atenuowane szczepionki nie powinny być podawane w czasie leczenia.</p> <p>U chorych z dużą masą guza lub guzem o szybkiej proliferacji ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS) jest zwiększone. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Polivy® należy zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami wdrożyć odpowiednie działania i (lub) profilaktykę.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy® może powodować reakcje związane z wlewem (IRR), w tym także ciężkie. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu leczniczego Polivy®. Przed podaniem produktu leczniczego Polivy® należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.</p> <p>U chorych leczonych produktem leczniczym Polivy® występowały ciężkie przypadki toksycznych działań na wątrobę, odpowiadające uszkodzeniu komórek wątrobowych, w tym zwiększeniu aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny. Współwystępująca choroba wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą zwiększać to ryzyko.</p> <p>U kobiet w ciąży produkt leczniczy może mieć szkodliwy wpływ na płód, należy poinformować kobiety w ciąży o ryzyku dla płodu. Chore kobiety w wieku rozrodczym poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku. Mężczyźni, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku. Mężczyznom zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia, ponieważ produkt leczniczy wykazał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn.</p> <p>Kobiety powinny zaprzestać karmienia piersią podczas oraz przez okres co najmniej 3 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.</p>

	<p>Silne induktory CYP3A4 (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszyć ekspozycję nieskoniugowanej MMAE.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® mogą wystąpić IRR, PN, uczucie zmęczenia i zawroty głowy.</p> <p>Do bardzo często (<math>\geq 1/10</math>) występujących działań niepożądanych zgłaszanych u chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy Polivy® w badaniach klinicznych należą: zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, neuropatia obwodowa, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej, ból brzucha, łysienie, gorączka, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała oraz reakcja związana z infuzją.</p> <p>Do często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) występujących działań niepożądanych zgłaszanych u chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy Polivy® w badaniach klinicznych należą: posocznica, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie cytomegalowirusem, zakażenie dróg moczowych, limfopenia, pancytopenia, hipokalcemia, hipalbuminemia, zawroty głowy, zapalenie płuc, duszność, świąd, zakażenia skóry, wysypka, suchość skóry, ból stawów, ból mięśni, obrzęk obwodowy, dreszcze, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność lipazy oraz hipofosfatemia.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b></p>	<p><u>Produkt leczniczy Polivy® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>W czasie wlewu dawki początkowej produktu leczniczego Polivy® oraz przez co najmniej 90 minut po zakończeniu podawania dawki początkowej, chorych należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją i (lub) reakcji nadwrażliwości. Jeśli wcześniejsza infuzja była dobrze tolerowana, kolejną dawkę produktu leczniczego Polivy® można podać we wlewie trwającym 30 minut, a chorych należy monitorować w czasie wlewu i przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu.</p> <p>Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy® należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U chorych z neutropenią i (lub) małopłytkowością stopnia 3. lub stopnia 4. należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu leczniczego Polivy®.</p> <p>Należy monitorować chorych pod kątem takich objawów neuropatii obwodowej jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. U chorych, u których neuropatia obwodowa wystąpi po raz pierwszy lub dojdzie do nasilenia istniejącej neuropatii obwodowej, może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego Polivy®, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia.</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych pod kątem objawów zakażeń bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych. Należy rozważyć profilaktykę przeciwnieinfekcyjną przez cały okres stosowania produktu leczniczego Polivy®. Produkt leczniczy Polivy® nie powinien być stosowany w przypadku obecności aktywnego, poważnego zakażenia. U chorych z ciężkimi zakażeniami należy zakończyć leczenie produktem leczniczym i jakąkolwiek jednocześnie stosowaną chemioterapię.</p> <p>Należy ściśle monitorować chorych pod kątem sugerujących PML nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy® i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie.</p> <p>Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy® należy ściśle monitorować chorych pod kątem TLS.</p> <p>Przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować chorych pod kątem IRR. Przed podaniem produktu leczniczego Polivy® należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne.</p> <p>U chorych należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny.</p>

	<p>Chorzy otrzymujący jednocześnie silne inhibitory CYP3A4 (np. boceprewir, klarytromycynę, kobicystat, indynawir, itrakonazol, nefazodon, nelfinawir, pozakonazol, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, telitromycynę, worykonazol) powinni być ściślej monitorowani pod kątem występowania objawów działań toksycznych.</p> <p>W przypadku przedawkowania leku należy natychmiast przerwać wlew i prowadzić ściśle monitorowanie chorego.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Polivy® (polatuzumab wedotyny) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z opornym lub nawrotowym potwierdzonym histologicznie chłoniakiem DLBCL, u których zastosowano co najmniej 1 linię leczenia i którzy mają przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Polivy®* i *Obwieszczenia MZ*

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania polatuzumabu wedotyny

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia ta została natomiast poddana ocenie AOTMiT w innym wskazaniu, tj. w leczeniu opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B.

W dniu 28 maja 2021 r. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wydał rekomendację nr 55/2021 w sprawie objęcia refundacją leku Polivy® w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”.

Prezes Agencji uznał za zasadne finansowanie POL stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jednakże pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka opartego o uzyskane efekty zdrowotne w ramach programu lekowego: „Leczenie

---

opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” i wydawanie go bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej [RP 2021].

Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), jednak wyłącznie u chorych z opornym lub nawrotowym, potwierdzonym histologicznie chłoniakiem DLBCL, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia. Przedmiot wniosku obejmuje natomiast objęcie finansowaniem POL w 1. linii leczenia.

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>16</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.14.2023.3.PZ z dnia 28 kwietnia 2023 r. *Analizę problemu decyzyjnego* uzupełniono o dane dotyczące rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Polivy® wskazanego w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje dotyczące finansowania produktu leczniczego Polivy® (polatuzumab wedotyny) stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP)

---

<sup>16</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

---

---

w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.

Należy podkreślić, że rekomendacje NICE 2023, HAS 2023 oraz G-BA 2022 dotyczą stosowania POL-R-CHP w populacji szerszej niż wnioskowana. Z kolei PBAC wydał rekomendację dotyczącą stosowania POL-R-CHP u uprzednio nieleczonych chorych na DLBCL z wynikiem IPI 3-5.

W przypadku NICE, początkowo projekt rekomendacji nie zalecał refundacji POL w skojarzeniu z R-CHP w populacji dorosłych chorych z DLBCL, niepoddanych wcześniejszej terapii i z wynikiem IPI 2-5, z powodu braku wystarczających dowodów klinicznych potwierdzających skuteczność POL-R-CHP. Po dostarczeniu przez podmiot odpowiedzialny dodatkowych danych NICE wydał ostatecznie pozytywną rekomendację i zalecił refundację POL-R-CHP we wnioskowanej populacji [NICE 2023, NICE 2022].

Z kolei PBAC wydał negatywną rekomendację dla POL-R-CHP w populacji z IPI 3-5, ze względu na brak korzyści ze skojarzenia polatuzumabu vedotyny ze schematem R-CHP w porównaniu z komparatorem (R-CHOP) pod względem przeżycia całkowitego. Ponadto komitet uznał, że szacowany inkrementalny współczynnik efektywności kosztów jest optymistyczny, a wpływ finansowy umieszczenia polatuzumabu vedotyny na listach refundacyjnych jest wysoki [PBAC 2022].

Organizacja HAS wydała negatywną rekomendację, ponieważ komitet uznał, że polatuzumab vedotyny w skojarzeniu z R-CHP prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego korzystnego wpływu na zdrowie publiczne [HAS 2023].

Organizacja G-BA uznała natomiast, że korzyść ze stosowania polatuzumabu vedotyny jest niemożliwa do określenia, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania ocenianej terapii [G-BA 2022].

Dodatkowo, na stronie AWMSG odnaleziono informację, że odstąpiono od przeprowadzania oceny POL w skojarzeniu z R-CHP wskazany w leczeniu uprzednio nieleczonych dorosłych chorych z DLBCL w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE. [AWMSG 2023]. Na stronie SMC odnaleziono jedynie informację, że termin publikacji rekomendacji wyznaczono na 12 czerwca 2023 r. [SMC 2023]. Z kolei na stronie CADTH odnaleziono informację, że termin publikacji wstępnej rekomendacji wyznaczono na 31 sierpnia 2023 r. [CADTH 2023].

---

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Polivy® (polatuzumab wedotyny)	NICE 2023	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z wynikiem IPI 2-5	<p>NICE opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorych z wynikiem IPI 2-5;</li> <li>• jeśli firma dostarczy lek zgodnie z uzgodnionymi warunkami.</li> </ul> <p>Eksperti kliniczni podkreślili, że największe szanse na wyleczenie daje zastosowanie skutecznej terapii pierwszego rzutu i wskazali, że istnieje niezaspokojona potrzeba powstrzymania postępu choroby. Opcje leczenia nawracającej lub opornej na leczenie choroby wiążą się bowiem ze znacznym obciążeniem i toksycznością.</p> <p>W dokumencie <i>NICE 2023</i> wskazano, że dowody kliniczne dla populacji ITT, tj. dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym DLBCL z wynikiem IPI od 2 do 5, wskazują, że czas do progresji choroby u chorych leczonych POL-R-CHP jest dłuższy niż u chorych, którzy otrzymali schemat R-CHOP.</p> <p>W dokumencie NICE wskazano, że główne dowody kliniczne pochodzą z badania <i>POLARIX</i>, do którego włączono dorosłych chorych z wcześniej nieleczonym DLBCL z wynikiem IPI od 2 do 5. Zwrócono uwagę, że wykonano także określone <i>a priori</i> eksploracyjne analizy podgrup, dzieląc je m.in. na grupy ryzyka IPI. <b>Komitet zauważył, że na podstawie dostępnych danych można stwierdzić, że chorzy z wynikiem IPI 3 do 5 odniosą większe korzyści z leczenia POL-R-CHP niż osoby z chorobą IPI 2 do 5.</b> Wskazano, że dzieje się tak dlatego, że mają więcej czynników ryzyka związanych z gorszym rokowaniem, co zostało poparte eksploracyjnymi analizami podgrup.</p> <p>W badaniu <i>POLARIX</i> wykazano przewagę terapii schematem POL-R-CHP nad R-CHOP. Komitet uważa, że skojarzenie POL ze schematem R-CHP wykazuje znaczącą poprawę w stosunku korzyści do ryzyka w porównaniu z terapią R-CHOP.</p> <p>Komitet wskazał, że badanie <i>POLARIX</i>, na podstawie którego wydano rekomendację jest pierwszym od ponad 20 lat międzynarodowym badaniem RCT, w którym wykazano znaczące korzyści z leczenia POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP w analizowanej populacji. Podkreślono, że schemat POL-R-CHP jest terapią innowacyjną.</p> <p>Komitet uznał, że biorąc pod uwagę wszystkie preferowane przez niego założenia oraz ustalenia handlowe zaproponowane przez firmę, polatuzumab wedotyny prawdopodobnie będzie efektywnym kosztowo wykorzystaniem zasobów NHS.</p>



Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	PBAC 2022	Negatywna	Dorośli chorzy z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii z wynikiem IPI 3-5	<p>PBAC nie rekomenduje finansowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii i którzy mają wynik IPI 3-5.</p> <p>Komitet wskazał, że oceniane wskazanie jest węższe względem wskazania zarejestrowanego (wskazanie rejestracyjne nie ma ograniczenia pod względem czynników ryzyka) oraz obejmuje populację węższą niż ta, dla której dostępne są kluczowe dowody kliniczne (badanie POLARIX obejmowało chorych z wynikiem IPI 2-5). Zwrócono także uwagę, że oprócz wyniku IPI wymagane kryteria ograniczenia były stosunkowo szerokie, bowiem pozwalałyby m.in. na stosowanie u chorych wykluczonych z kluczowego badania (np. wynik ECOG &gt;2, zajęcie OUN) oraz nie ograniczały stosowania do CD79b-dodatniego DLBCL.</p> <p><u>Populacja ITT (IPI 2-5)</u></p> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania <i>POLARIX</i>. W populacji ITT wyniki wykazały, że PFS był istotnie dłuższy u chorych zrandomizowanych do POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP ze statystycznie istotnym zmniejszeniem ryzyka progresji w grupie badanej. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w OS między grupami. Komitet uznał, że poprawa PFS w przypadku POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP była niewielka. Wyniki dla innych drugorzędowych punktów końcowych wykazały statystycznie istotną poprawę przeżycia wolnego od zdarzeń, czasu trwania odpowiedzi i przeżycia wolnego od choroby u chorych zrandomizowanych do grupy POL-R-CHP w porównaniu z grupą R-CHOP, ale nie stwierdzono różnicy w odsetku chorych z całkowitą i/lub częściową odpowiedzią na koniec leczenia lub najlepszą ogólną odpowiedzią. Wyniki sugerują, że odpowiedź była trwalsza u chorych zrandomizowanych do grupy POL-R-CHP. Po 24 miesiącach mniej chorych przydzielonych losowo do grupy POL-R-CHP doświadczyło zdarzenia progresji.</p> <p><u>Populacja IPI 3-5</u></p> <p>W dokumencie PBAC stwierdzono, że, w oparciu o wyniki eksploracyjnej analizy podgrup, efekt leczenia PFS w populacji ITT zależał od wyników w podgrupie IPI 3-5. Wyniki w podgrupie IPI 3-5 były zgodne z wynikami dla populacji ITT.</p> <p>Komitet uznał, że terapia schematem POL-R-CHP przyniosła co najwyżej umiarkowaną korzyść w porównaniu ze schematem R-CHOP u chorych z wynikiem IPI 3-5 pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i uznał, że twierdzenie o wyższej skuteczności skojarzenia POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP jest potencjalnie uzasadnione tylko dla tego wyniku. Komitet uznał, że stosowanie POL-R-CHP nie przyniosło korzyści pod względem OS lub odsetka chorych, którzy uzyskali całkowitą i/lub częściową odpowiedź na leczenie.</p>



Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Komitet uznał, że POL-R-CHP wykazuje zbliżony profil bezpieczeństwa do R-CHOP, przy czym stosowanie POL-R-CHP wiązało się z częstszym występowaniem gorączki neutropenicznej w porównaniu do R-CHOP.</p> <p>Komitet podkreślił, że istnieje niezaspokojona potrzeba nowych opcji leczenia chorych z DLBCL, szczególnie wśród chorych z wynikiem IPI 3-5.</p>
	HAS 2023	Negatywna	Dorośli chorzy z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii	<p>HAS wydał negatywną rekomendację dotyczącą finansowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.</p> <p>Komitet uznał, że polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z R-CHP prawdopodobnie nie będzie miał dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne. Wskazano, że rzeczywista korzyść kliniczna wynikająca z zastosowania polatuzumabu wedotyny jest niewystarczająca, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych we wskazaniu zawartym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oraz ze względu na dostępne alternatywy.</p> <p>Stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania polatuzumabu wedotyny jest trudny do oceny ze względu na niewielki wpływ na PFS oraz brak dowodów na wyższość schematu POL-R-CHP w porównaniu z R-CHOP pod względem OS i odsetka chorych z całkowitą odpowiedzią. Ponadto brakuje dowodów dotyczących korzyści w zakresie bezpieczeństwa i jakości życia chorych stosujących POL-R-CHP.</p>
	G-BA 2022	Brak rekomendacji	Dorośli chorzy z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii	<p>G-BA opublikował ocenę korzyści nowego wskazania terapeutycznego dla substancji czynnej polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL. Komitet uważa, że dodatkowa korzyść ze stosowania polatuzumabu wedotyny jest udowodniona, co wynika z pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Komitet uznał jednak, że dodatkowa korzyść ze stosowania polatuzumabu wedotyny jest nie możliwa do obliczenia, ponieważ dostępne dane naukowe nie pozwalają na ilościowe ujęcie korzyści wynikających ze stosowania takiej terapii.</p> <p>Komitet podkreślił, że jest dostępne badanie <i>POLARIX</i> oceniające korzyść wynikającą ze stosowania schematu POL-R-CHP w analizowanej populacji, jednak w badaniu tym dla punktu końcowego OS nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy POL-R-CHP, a komparatorem, w przeżyciu wolnym od zdarzeń wykazano minimalną istotną statystycznie różnicę na korzyść POL-R-CHP, co ze względu na małą wielkość efektu i na istniejące ograniczenia nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie korzyści terapeutycznej. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do jakości życia i profilu bezpieczeństwa pomiędzy interwencją badaną i komparatorem. Dlatego też komitet w ocenie ogólnej wskazał na niemożliwość do określenia dodatkową korzyść ze stosowania POL-R-CHP.</p>

---

## 5. Komparator

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

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

Według wytycznych klinicznych zarówno polskich z 2020 roku, jak i zagranicznych (w tym najnowszych wytycznych NCCN z 2023 roku) „złotym standardem” postępowania u chorych z uprzednio nieleczonym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B jest zastosowanie immunochemioterapii R-CHOP, tj. podanie rytuksymabu (monoklonalne przeciwciało anti-CD20) w połączeniu ze schematem CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon/prednizolon).

Pozostałe alternatywne opcje terapeutyczne stosowane w I linii dotyczą szczególnych populacji chorych i obejmują:

- R-CEOP – zalecane u chorych, którzy przebyli chorobę serca i mają zmniejszoną frakcję wyrzutową lewej komory lub u chorych z wcześniejszą maksymalną skumulowaną ekspozycją na antracykliny;
  - DA-EPOCH-R – zalecane u chorych na chłoniaka z podwójną lub potrójną translokacją (MYC i BCL2 i/lub BCL6);
  - R-CEPP, R-CDOP, R-GCVP – zalecane u dorosłych o słabej kondycji lub osób starszych, obciążonych chorobami lub u chorych z problemami sercowymi;
  - R-mini-CHOP – zalecane u dorosłych o słabej kondycji lub osób starszych, obciążonych chorobami, chorych w wieku >80 r.ż.;
-

- 
- R-DHAP, R-ESHAP, R-ICE, R-Gem-Ox, bendamustyna, piksantron – zalecane u starszych chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych;
  - chemioterapia dooponowo lub HD-MTX – zalecane w grupie wysokiego ryzyka zajęcia OUN.

Analizę sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**

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

Opcja terapeutyczna	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności
Polatuzumab wedotyny (Polivy®)	<p>Produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy® w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym/opornym DLBCL którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w ramach części III.A. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) w skojarzeniu bendamustyną i rytuksymabem <u>u chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL</u>	Bezpłatny
Tafasytamab (Minjuvi®)	Produkt leczniczy Minjuvi® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w ramach części III.A. Leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) w skojarzeniu bendamustyną i rytuksymabem u chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL w skojarzeniu z lenalidomidem <u>u chorych z nawrotowym lub opornym DLBCL</u>	Bezpłatny
Bendamustyna (Bendamustine Accord®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.67, m.in. we wskazaniach oznaczonych kodem ICD-10 C83 i C85.	Bezpłatny
Cisplatyna (Cisplatinum Accord®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. stosowanie w monoterapii oraz w terapii skojarzonej. Pozostałe wskazania to rak, jąder, jajników, pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi oraz niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuca.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.11, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny

Opcja terapeutyczna	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności
Cyklofosfamid (Endoxan®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaki złośliwe, tj. ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogii.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.13, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny
		Finansowanie w ramach wykazu A – nowotwory złośliwe.	Bezpłatny do limitu
		Finansowanie w ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych takich jak choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc (w przypadkach innych niż określone w ChPL; z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc)	Ryczałt
Cytarabina (Alexan®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. złośliwe chłoniaki nieziarnicze i oporne na leczenie chłoniaki nieziarnicze.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.14, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny
Deksametazon (Dexamethasone phosphate SF®, Demezón®)	Dexamethasone phosphate SF® Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. leczenie paliatywne nowotworów złośliwych oraz profilaktyka i leczenie wymiotów pooperacyjnych lub wywołanych stosowaniem cytostatyków w ramach terapii przeciwwymiotnej.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.0.17 tj., premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.	Bezpłatny
	Demezón® Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. obrzęk mózgu wywołany guzem mózgu, wstrząs pourazowy/profilaktyka pourazowego płuca wstrząsowego, wstrząs anafilaktyczny, COVID-19.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.0.17 tj., premedykacji przed podaniem paklitakselu w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości u pacjentów z nowotworem złośliwym.	Bezpłatny
		Finansowanie w ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych takich jak nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające (w przypadkach innych niż	Ryczałt

Opcja terapeutyczna	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności
		określone w ChPL oraz nowotwory złośliwe – premedykacja (w przypadkach innych niż określone w ChPL).	
Dokсорubicyna (Doxorubicinum Accord®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. ziarnicę złośliwą (choroba Hodgkina) i chłoniaki niezziarnicze.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.20, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny
Dokсорubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet liposomal®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje leczenie w skojarzeniu z cyklofosfamidem dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami. Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.21.b, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83. Dodatkowo finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.21.a.	Bezpłatny
Dokсорubicyna liposomalna pegylowana (Caelyx pegylated liposomal®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. raka piersi, raka jajnika, mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS. Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu. Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.22	Bezpłatny
Etopozyd (Etopozyd Accord®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaka Hodgkina u chorych dorosłych i pediatrycznych, chłoniaka niezziarniczego u chorych dorosłych i pediatrycznych.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.24, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny
Gemcytabina (Gemcitabinum Accord®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. raka pęcherza moczowego, gruczolakoraka trzustki, raka jajnika. Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.28, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83 – w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.	Bezpłatny
Ifosfamid (Holoxan®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaki złośliwe niezziarnicze – w chemioterapii skojarzonej u chorych z chłoniakami złośliwymi niezziarniczymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne leczenie oraz w leczeniu skojarzonym u chorych z nawrotowymi guzami, ziarnicę złośliwą – w chemioterapii skojarzonej, jeśli brak skuteczności pierwotnego	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.31, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C83.	Bezpłatny

Opcja terapeutyczna	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności
	leczenia cytostatycznego u chorych z chłoniakami nowotworowymi lub opornymi na leczenie.		
Karboplatyna (Carbomedac®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego (leczenie pierwszego rzutu lub leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami) oraz drobnokomórkowy rak płuca. Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.6, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny
Metotreksat (Methotrexat-Ebewe®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.41, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83	Bezpłatny
		Finansowanie w ramach wykazu A – nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
		Finansowanie w ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych takich jak choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza, ziarniniakowe choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL.	Ryczałt
Metylprednizolon (Medrol®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. choroby nowotworowe – leczenie paliatywne białaczki i chłoniaków u dorosłych oraz ostrej białaczki u dzieci. Wskazany do stosowania w skojarzeniu z lekami cytostatycznymi; wykazuje działanie przeciwwymiotne.	W ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	Ryczałt
Mitoksantron (Mitoksantron Accord®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaka nieziarnicznego (typu non-Hodgkin) i ostrą białaczkę szpikową u dorosłych.	Finansowanie w ramach <i>Katalogu refundowanych substancji czynnych - Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP</i> [Zarządzenie Nr 62/2023/DGL].	Nie dotyczy
Oksaliplatyna (Oxaliplatin Kabi®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje leczenie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym raka	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.46.b, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny




Opcja terapeutyczna	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności
	okrężnicy III stopnia po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz raka okrężnicy i odbytu z przerzutami. Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w analizowanym wskazaniu.	Dodatkowo finansowany w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.46.	
<b>Piksantron (Pixuvri®)</b>	Zarejestrowane wskazanie obejmuje leczenie wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka nieziarniczego z komórek B (NHL) u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u chorych z opornością na ostatnio stosowane leczenie.	Finansowanie w ramach Programu lekowego B.12.FM (Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w ramach części II u chorych na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85) w III lub IV linii leczenia.	Bezpłatny
<b>Prednizolon (Encortolon®)</b>	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. leczenie chorób nowotworowych z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym, w tym białaczek i chłoniaków u dorosłych oraz białaczki ostrej lub przewlekłej.	Finansowanie w ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych takich jak autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; stan po przeszczepie nerki u dzieci do 18 roku życia	Ryczałt
<b>Prednizon (Encorton®)</b>	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. leczenie chorób nowotworowych (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), w tym białaczki i chłoniaków u dorosłych oraz ostrej białaczki u dzieci.	Finansowanie w ramach wykazu A – nowotwory złośliwe	Bezpłatny do limitu
		Finansowanie w ramach wykazu A – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych takich jak eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 r. ż., miastenia, zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina- Barrego), obturacyjne choroby płuc- w przypadkach innych niż określone w ChPL, choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL, stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku, miopatia wrodzona u dzieci do 18 r.ż.	Ryczałt

Opcja terapeutyczna	Wskazanie w ChPL	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Poziom odpłatności
Prokarbazyna (Procarbazine®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje chłoniaki Hodgkina oraz inne zaawansowane chłoniaki i guzy lite oporne na leczenie.	Finansowanie w ramach <i>Katalogu refundowanych substancji czynnych - Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP</i> [Zarządzenie Nr 62/2023/DGL].	
Rytuksymab (MabThera®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaki nieziarnicze (NHL) u dorosłych chorych, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;</li> <li>w leczeniu podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne;</li> <li>w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP.</li> </ul>	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.51, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.3.	Bezpłatny
		Finansowanie w ramach Programu lekowego B.33 i B.75.	Bezpłatny
Winkrystyna (Vincristine Teva®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. chłoniaki złośliwe, w tym ziarnicę złośliwą i chłoniaki nieziarnicze.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.61, m.in. we wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10 C83.	Bezpłatny
G-CSF – czynniki stymulujące granulopoezę (Accofil®)	Zarejestrowane wskazanie obejmuje m.in. skrócenie czasu trwania neutropenii i zmniejszenie częstości występowania neutropenii z gorączką u chorych otrzymujących chemioterapię lekami cytotoksycznymi z powodu stwierdzonego nowotworu złośliwego.	Finansowanie w ramach katalogu chemioterapii – Załącznik C.0.06., we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	Bezpłatny
ASCT/auto-HSCT	Nie dotyczy	Finansowanie w ramach JGP: S21 przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	
Radioterapia (ISRT/IFRT),	Nie dotyczy	Finansowanie w ramach katalogu radioterapii.	

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL (*ChPL Bendamustine Accord®*, *ChPL Cisplatin-Accord®*, *ChPL Endoxan®*, *ChPL Alexan®*, *ChPL Dexamethasone phosphate SF®*, *ChPL Demezol®*, *ChPL Doxorubicinum Accord®*, *ChPL Myocet liposomal®*; *ChPL Caelyx pegylated liposomal®*, *ChPL Etopozyd Accord®*, *ChPL Gemcitabinum Accord®*, *ChPI Holoxan®*, *ChPL Carbomedac®*, *ChPI Methotrexat-Ebewe®*, *ChPL Medrol®*, *ChPL Mitoksantron Accord®*, *ChPL Oxaliplatin Kabi®*, *ChPL Pixuvri®*, *ChPL Procarbazine®*, *ChPL Encortolon®*, *ChPI Encorton®*, *ChPL MabThera®*, *ChPL Vincristine Teva®*, *ChPL Accofil®*), Zarządzenia Nr 62/2023/DGL oraz Obwieszczenia MZ

Prof. Sebastian Giebel, kierownik Kliniki Transplantacji Szpiku i Onkohematologii w Gliwickim oddziale Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie podkreślił, że w opinii klinicystów celem terapeutycznym jest trwałe wyleczenie chorego, a standardem postępowania w pierwszej linii jest zastosowanie chemioterapii skojarzonej z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20. Terapia ta jest stosowana od wielu lat i pozwala na wyleczenie znacznej części chorych [Medexpress 2021].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano, iż spośród opcji terapeutycznych wskazanych jako potencjalne komparatory dla polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL-R-CHP) w analizowanej populacji chorych, **rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem** (R-CHOP, standard postępowania w I linii leczenia) **powinien stanowić komparator dla analizowanej interwencji** w leczeniu dorosłych chorych z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. Wybór ten uzasadniają zarówno polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne, jak i 

## 5.1. Schemat R-CHOP

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi I linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, opcją terapeutyczną stosowaną najczęściej w rozpatrywanej populacji docelowej jest rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem, tj. schemat R-CHOP.

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizolonu na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych*.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator	Schemat R-CHOP				
	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Dokсорubicyna	Winkrystyna	Prednizolon
Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne <b>Kod ATC:</b> L01XC02	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki <b>Kod ATC:</b> L01AA01	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> antracykliny i substancje pochodne <b>Kod ATC:</b> L01DB01	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego <b>Kod ATC:</b> L01CA02	<b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> glikokortykosteroidy <b>Kod ATC:</b> H02AB06
Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	<b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 02.06.1998 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Roche Registration GmbH	<b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 01.09.1993 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Baxter Polska Sp. z o.o.	<b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 11.03.2011 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Accord Healthcare Limited	<b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 05.11.2008 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o	<b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 17.02.1972 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Działanie leku	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezajmających z komórek B.	Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.	Dokсорubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym. Mechanizm działania nie został całkowicie wyjaśniony. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodoru dokсорubicyny odbywa się za pomocą cytotoksycznych mechanizmów, w szczególności zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoizomerazy II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu (wolnych rodników).	Alkaloidy barwinka wiążą się z białkiem tworzącym mikrotubule (tubuliną) i powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzenie depolimeryzacji istniejących mikrotubul. Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza	Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Jego działanie mineralokortykoidowe stanowi ok. 60% aktywności hydrokortyzonu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia nie wpływając na jego przyczynę.

Komparator	Schemat R-CHOP				
	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Dokсорubicyna	Winkrystyna	Prednizolon
				lipidów i kalmodulino-zależna Ca <sup>2+</sup> ATPaza.	
Zarejestrowane wskazanie	W leczeniu m.in. chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizolon).	Białaczka, chłoniak nieziarniczy, chłoniaki złośliwe, złośliwe guzy lite, w leczeniu immunosupresyjnym w przeszczepach organów.	W leczeniu chorób nowotworowych, w tym m.in. chłoniak nieziarniczy (Non-Hodgkin's lymphoma), ostra białaczka limfatyczna, ostra białaczka szpikowa, zaawansowany szpiczak mnogi.	W leczeniu m.in. ostrej białaczki limfocytowej, chłoniaków nieziarniczych, płodowych mięśniakomięsaków prążkowanokomórkowych, mięsaka Ewinga, nerwiaka zarodkowego.	W leczeniu m.in. chorób nowotworowych z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym, w tym: białaczek i chłoniaków u dorosłych, białaczki ostrej lub przewlekłej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka wynosi 375 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.	Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi).	Dokсорubicynę podaje się dożylnie i do pęcherza moczowego. Nie wolno jej podawać doustnie, podskórnym, domięśniowo lub dokanałowo. Dokсорubicynę można podawać w bolusie trwającym kilka minut, w krótkim wlewie trwającym do godziny lub we wlewie ciągłym nie dłuższym niż 96 godzin.  W przypadku podawania jednocześnie z innymi lekami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności <sup>17</sup> , dawkowanie	Dawkę dobiera się indywidualnie zależnie od stanu klinicznego chorego. Zwykle 1,4 mg/m <sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień.	Dawkę należy ustalać indywidualnie zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu oczekiwanego działania należy stopniowo zmniejszać dawki do najmniejszej skutecznej dawki. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Zwykle stosowane dawki: Dorośli: zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę.

<sup>17</sup> duże dawki dożylnie cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takie jak daunorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna

Komparator	Schemat R-CHOP				
	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Dokсорubicyna	Winkrystyna	Prednizolon
			dokсорubicyny należy zmniejszyć do 30-60 mg/m <sup>2</sup> pc., co 3-4 tygodnie. U chorych, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki leku (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi 15-20 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała na tydzień.		
<b>Działania niepożądane</b>	Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenię, leukopenię, neutropenię z gorączką, trombocytopenię, działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypkę, łysienie, gorączkę, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG.	Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, immunosupresja, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączka.	W ChPL brak bardzo częstych działań niepożądanych. Do częstych działań niepożądanych należą m.in.: sepsa, posocznica, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia i neutropenia.	Najbardziej poważne toksyczne działania winkrystyny związane są z ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Zasadniczo, działania niepożądane są odwracalne i zależne od dawki. Do najczęstszych działań niepożądanych należą neurotoksyczność i łysienie. Najbardziej dotkliwe działania niepożądane mają pochodzenie nerwowo-mięśniowe.	Krótkotrwałe stosowanie prednizolonu, podobnie jak innych kortykosteroidów tylko sporadycznie powoduje działania niepożądane. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, dotyczy przede wszystkim chorych otrzymujących prednizolon długotrwałe, jednakże nie u wszystkich chorych działania te występują. Do działań niepożądanych należy m.in.: osłabienie mięśni, miopatia steroidowa, owrzodzenie żołądka i jelit, wtórna niedoczynność kory nadnerczy i przysadki, reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość.
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<b>Finansowanie w ramach:</b> Wykaz C;	<b>Finansowanie w ramach:</b> Wykaz A; <b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich	<b>Finansowanie w ramach:</b> Wykaz C;	<b>Finansowanie w ramach:</b> Wykaz C;	<b>Finansowanie w ramach:</b> Wykaz A;

Komparator	Schemat R-CHOP				
	Rytuksymab	Cyklofosfamid	Doksorubicyna	Winkrystyna	Prednizolon
	<p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> m.in., C83.8 inne postacie rozlanych chłoniaków niezziarnicznych;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny;</p> <p><b>Finansowanie w ramach:</b> Programy lekowe B.33.; B.75.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny.</p>	<p>zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt; bezpłatny do limitu;</p> <p><b>Finansowanie w ramach:</b> Wykaz C;</p> <p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> m.in. C83 chłoniaki niezziarniczne rozlane i C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny.</p>	<p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> m.in. C83 chłoniaki niezziarniczne rozlane i C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych;</p> <p><u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny.</p>	<p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> m.in. C83 chłoniaki niezziarniczne rozlane i C85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarnicznych;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny.</p>	<p><b>Wskazania objęte refundacją:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL (*ChPL MabThera®*, *ChPL Endoxan®*, *ChPL Doxorubicinum Accord®*, *ChPL Vincristine Teva®*, *ChPL Encortolon®*) oraz *Obwieszczenia MZ*



---

## 6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

Zgodnie z raportem dotyczącym znaczenia doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych, efektywność kliniczną interwencji stosowanych w onkologii, ocenia się w oparciu o punkty końcowe:

- zorientowane na chorego, tj. takie, które odzwierciedlają stan samopoczucia i zdrowia lub przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych takimi punktami są m. in. czas przeżycia całkowitego (OS), czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz jakość życia. Wskazują one bowiem bezpośrednie korzyści kliniczne dla chorego, wynikające z zastosowania interwencji terapeutycznej;
- zorientowane na nowotwór, tj. obejmujące markery biologiczne (najczęściej biochemiczne lub histologiczne). Umożliwiają one określenie odpowiedzi na interwencję terapeutyczną (kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki opisano w tabeli powyżej).

Efektywność kliniczną nowych interwencji stosowanych w onkologii, zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych, ocenia się najczęściej, opierając się na takich

---

---

punktach końcowych, jak czas przeżycia całkowitego (OS) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) [Raport HTAR-HTAA 2020].

Metody analizy przeżycia całkowitego (OS) pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zaprzestali udziału w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Raport HTAR-HTAA 2020].

PFS jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych i zdefiniowane jest zazwyczaj jako czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego, przez co stanowi czasami jedynie zastępczy punkt końcowy [Raport HTAR-HTAA 2020].

Spośród zastępczych punktów końcowych na uwagę zasługują powszechnie stosowane w onkologii surowaty przeżycia całkowitego. Są to punkty końcowe zależne od czasu, m. in. przeżycie wolne od choroby (DFS), oraz związane z odpowiedzią m. in.: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR). Pozostałe oceniane punkty końcowe najczęściej występujące w onkologicznych badaniach klinicznych to m.in. przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz częstość występowania odpowiedzi całkowitej/częściowej na leczenie [Raport HTAR-HTAA 2020].

OS umożliwia obiektywną ocenę i jest łatwe do określenia, jednak jego wiarygodna ocena wymaga zaangażowania dużych populacji chorych, jest bardzo czasochłonna oraz zaburzana przez procedurę *cross-over* i kolejne linie leczenia po zakończeniu udziału chorego w badaniu. Dlatego też, w większości badań eksperymentalnych w dziedzinie onkologii wnioskowanie opiera się na punktach końcowych dotyczących PFS i ORR (całkowity odsetek odpowiedzi). Od połowy ubiegłej dekady obserwuje się coraz więcej rejestracji nowych leków (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie), które dokonały się na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamiennych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Związek pomiędzy przeżyciem całkowitym (OS) a punktami mierzącymi progresję choroby (m.in. PFS) zależy od typu nowotworu, stanu zaawansowania nowotworu oraz linii leczenia [Raport HTAR-HTAA 2020].

---

---

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

---

**Tabela 11.**  
**Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych**

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
OS	Czas od momentu randomizacji do momentu zgonu chorego (z dowolnej przyczyny)	Istotny klinicznie	Łatwo i obiektywnie mierzalny. Precyzja wyników. Powszechnie akceptowalny bezpośredni pomiar korzyści klinicznych.	Wymaga relatywnie dużej próby w badaniu i długiego okresu obserwacji (w zależności od typu nowotworu i linii leczenia). Trudno mierzalny w przypadku kolejnych linii leczenia lub metodyki <i>cross-over</i> . Uwzględnia zgony z przyczyn nieonkologicznych.
PFS	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza lub zgonu chorego (z dowolnej przyczyny)	Surogatowy	Nie wymaga dużej próby. Krótszy okres obserwacji. Brak wpływu metodyki <i>cross-over</i> lub kolejnej linii leczenia. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. Uwzględnia okres stabilizacji choroby.	Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego. Ocena PFS nie jest tak obiektywna jak ocena OS, bowiem w wielu przypadkach trudno jednoznacznie zdefiniować progresję, a poza tym stwierdzenie momentu progresji uzależnione jest od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych. W przypadku większości nowotworów, nie potwierdzono istnienia korelacji PFS z OS. Dla większości wskazań onkologicznych PFS nie został zwalidowany. Istnieje ryzyko wystąpienia błędu ( <i>bias</i> ), szczególnie w badaniach niezaślepionych. Definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami. Często wymaga jest ocena radiologiczna Konieczna jest ocena w różnych przedziałach czasowych dla poszczególnych ramion badania
ORR	Suma odpowiedzi częściowej oraz całkowitej	Surogatowy	Może być oceniany w badaniach bez grupy kontrolnej.	Ocena zależna od czasu obserwacji. Pośrednia miara korzyści klinicznych.

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
	zgodnie z kryteriami RECIST <sup>18</sup>		Relatywnie mniejsza próba niż w badaniach dotyczących oceny OS. Punkt końcowy bezpośrednio związany ze stosowanym leczeniem.	Definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami. Nie zawsze koreluje z OS. Uwzględnia jedynie chorych, którzy odnieśli predefiniowaną korzyść z leczenia.
DFS	Czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu (z dowolnej przyczyny)	Surogaty	Mniejsza próba oraz krótszy okres obserwacji w porównaniu do badań z OS. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.	Dla większości wskazań onkologicznych DFS nie został zwalidowany jako surogatywny punkt końcowy przeżycia. Istnieje ryzyko wystąpienia błędu ( <i>bias</i> ), szczególnie w badaniach niezaślepionych. Definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami. Uwzględnia zgony z przyczyn nieonkologicznych.
EFS	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia predefiniowanego niekorzystnego zdarzenia (np. progresja, nawrót choroby, zgon lub zaprzestanie leczenia z dowolnej przyczyny)	Surogaty	Zbliżony do PFS; może być użyteczny w ocenie wysoko toksycznych terapii. Mniejsza próba oraz krótszy okres obserwacji w porównaniu do badań z OS. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.	Łączy skuteczność, toksyczność i utratę chorego z badania. Uwzględnia zgony z przyczyn nieonkologicznych.
DOR	Czas od momentu wystąpienia udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR) do momentu progresji choroby.	Surogaty	Możliwość pomiaru w badaniach jednoramiennych. Łatwiejszy pomiar i mniejsza próba w porównaniu do badań z OS Zależny od działania leku, nie od naturalnego przebiegu choroby. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.	Ocena zależna od czasu obserwacji. Niebezpośrednia miara korzyści klinicznych. Definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami. Nie zawsze koreluje z OS. Uwzględnia jedynie chorych, którzy odnieśli predefiniowaną korzyść z leczenia.

<sup>18</sup> kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
CR	Brak wykrywalnych dowodów wskazujących na obecność guza	Surogatowy	<p>Mała wielkość próby i krótszy okres obserwacji w porównaniu z OS.</p> <p>Łatwiejszy do zmierzenia.</p> <p>Zależy od działania leku, nie od naturalnego przebiegu choroby</p> <p>Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.</p>	<p>Definicje punktu końcowego różnią się między poszczególnymi badaniami.</p> <p>Konieczność częstego przeprowadzania oceny (radiologiczna lub inna).</p> <p>Nie zawsze koreluje z OS.</p>

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Raport HTAR-HTAA 2020 i Władysiuk 2014*

---

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

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

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

Ocena PET-CT jest dokonywana na podstawie 5-punktowej skali wielkości wychwyty FDG (fluorodeoksyglukozy) w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia (tak zwane kryteria Deuille'a). Uzyskanie w badaniu PET od 1 do 3 punktów na zakończenie leczenia określa się mianem całkowitej remisji metabolicznej, która oznacza całkowitą remisję choroby, nawet w przypadku utrzymywania się mas resztkowych w badaniu CT. Zaleca się by chorzy z wychwytem FDG wyższym niż obserwowany w śródpiersiu byli wnikliwie obserwowani pod kątem progresji. Jeśli w ocenie po zakończonym leczeniu jest obecna

---



choroba resztkowa z wychwytem FDG o wielkości 4 lub 5 punktów, to stwierdza się niepowodzenie leczenia, nawet w przypadku gdy wychwyty jest mniejszy niż w badaniu wyjściowym (częściowa odpowiedź metaboliczna). W przypadku braku zmian wychwyty FDG rozpoznaje się brak odpowiedzi metabolicznej, natomiast w przypadku wzrostu wychwyty lub pojawienia się nowych zmian w stosunku do poprzedniego badania rozpoznaje się progresję metaboliczną choroby. Uzyskanie 4 lub 5 punktów w badaniu PET-CT oznacza niepowodzenie leczenia [Warzocha 2017].

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

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono w rozdziale 3.5.3.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach analizy klinicznej dla **polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (POL-R-CHP)** w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby, częstość występowania progresji choroby);
- przeżycie wolne od zdarzeń (czas przeżycia wolnego od zdarzeń, częstość występowania zdarzeń);
- przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, przeżycie wolne od choroby);
- jakość życia związana z chorobą;
- profil bezpieczeństwa (w tym ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

---

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

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

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

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

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

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

---

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

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

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

## 7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Polivy®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 12.**  
**Schemat PICOS**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	Dorośli chorzy z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), z wynikiem IPI 3-5, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii. <b>Komentarz:</b> w przypadku braku badań dla populacji wnioskowanej, do analizy włączane będą badania dla szerszej populacji, tj. dorosłych chorych na DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii, bez względu na wynik IPI.	Niezgodna z kryteriami włączenia (np. chorzy z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, dzieci)
<b>Interwencja</b>	<u>Polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP).</u> Zgodnie z ChPL Polivy®, zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy®, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu. Prednizon jest podawany w dniach 1.-5. każdego cyklu. Cykle 7 i 8 polegają na podaniu rytuksymabu jako jedyne leku.	Inna niż wymieniona.
<b>Komparatory</b>	Immuochemioterapia: rytuksymab w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (R-CHOP). Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 5.1.	Niezgodny z założonymi.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• przeżycie wolne od choroby;</li> <li>• czas trwania odpowiedzi;</li> <li>• nowe leczenie przeciw chłoniakowi;</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena PRO<sup>19</sup> (punkty końcowe zgłaszane przez chorych);</li> <li>profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>20</sup> ).	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. <b>Komentarz:</b> Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

<sup>19</sup> wyniki zgłaszane przez chorych (PRO) dotyczące oceny jakości życia (QoL) na podstawie kwestionariuszy

<sup>20</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

## 7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 13.

**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1 i 5



---

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Najczęstsze rearanżacje genetyczne w DLBCL .....	16
Tabela 2. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B .....	21
Tabela 3. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano.....	25
Tabela 4. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarnicznych rozlanych u osób dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 1999-2019.....	29
Tabela 5. Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn (M) i kobiet (K) przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83 .....	30
Tabela 6. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii .....	37
Tabela 7. Charakterystyka produktu leczniczego Polivy®.....	53
Tabela 8. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje .....	60
Tabela 9. Analiza sposobu i poziomu finansowania opcji terapeutycznych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarniczne (w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B) w Polsce .....	65
Tabela 10 Charakterystyka komparatorów .....	72
Tabela 11. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych .....	79
Tabela 12. Schemat PICOS .....	86
Tabela 13. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	89

---

## 9. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2018	Chylak S., Głowik P., Sawicki M., Opis metodyki przeglądów systematycznych w zakresie interwencji zdrowia publicznego oraz tworzenia programów polityki zdrowotnej, Dział Programów Polityki Zdrowotnej, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa 2018, Opis metodyki przeglądów systematycznych w zakresie interwencji zdrowia publicznego oraz tworzenia programów polityki zdrowotnej.pdf (aotm.gov.pl) (data dostępu: 14.11.2022)
BIA Polivy®	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Polivy® (polatuzumab vedotyny) stosowany w skojarzeniu z R-CHP w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL, którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2023
Białopiotrowicz 2013	Białopiotrowicz E., Warzocha K., Juszczyński P., Patogeneza nowotworów układu chłonnego, Hematologia 2013, 4(4), 321-332.
Bielska 2013	Bielska M., Lech-Marańda E., Pastorczak A. i in., Onkogenne zaburzenia molekularne w podtypach chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, Hematologia 2013, 4(4), 333-338.
Bron 2017	Bron D., Aurer I., André M. P., Unmet needs in the scientific approach to older patients with lymphoma, Haematologica 2017, 102(6), 972.
Chojnacki 2016	Chojnacki T., Genetyka i leczenie DLBCL w erze leków ukierunkowanych na cele molekularne, Wojskowy Instytut Medyczny 2016.
ChPL Accofil®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Accofil®
ChPL Alexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®
ChPL Bendamustine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®
ChPL Cisplatin-Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Accord®
ChPL Carbomedac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®
ChPL Caelyx pegylated liposomal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Caelyx pegylated liposomal®
ChPL Dexamethasone phosphate SF®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone phosphate SF®
ChPL Demezón®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezón®
ChPL Doxorubicinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicinum Accord®
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®
ChPL Encortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon®
ChPI Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®
ChPL Etopozyd Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etopozyd Accord®
ChPL Gemcitabinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®
ChPI Holoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe®
ChPL Minjuvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego ChPL Minjuvi®
ChPL Mitoksantron Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoksantron Accord®
ChPL Myocet liposomal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet liposomal®
ChPL Oxaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi®
ChPL Pixuvri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2022 r.)
ChPL Procarbazine®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Procarbazine®
ChPL Vincristine Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®
Costa 2019	Costa S., Scott D.W., Steidl C. i in., Real-world costing analysis for diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. <i>Curr Oncol</i> 2019;26:108-113
Crump 2017	Crump M., Neelapu S. S., Farooq U. i in., Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. <i>Blood, The Journal of the American Society of Hematology</i> 2017, 130(16), 1800-1808.
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.5
EMA EPAR 2022	European Medicines Agency, Assessment report, Polivy, Procedure No. EMEA/H/C/004870/II/001, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 14.11.2022)
EMA 2022a	European Medicines Agency, Orphan Maintenance Assessment Report, Polivy (Polatuzumab vedotin), Treatment of diffuse large B-cell lymphoma, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/polivy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/polivy-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf</a> (data dostępu: 14.11.2022)
ESMO 2015	Tilly H., Da Silva M. G., Vitolo U., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of oncology</i> 2015, 26, v116-v125.
Gapik 2004	Gapik L., Kosmala J., Wpływ choroby nowotworowej na sytuację rodzinną i relacje partnerskie pacjentek, <i>Seksuologia Polska</i> 2004, 2(1), 25-29.
Hematologia 2022	Agnieszka Giannopoulos, <a href="https://hematoonkologia.pl/info-o-chorobach/chloniaki-dlbcl-leczenie">Hematoonkologia.pl, Chłoniaki - DLBCL - leczenie</a> (data dostępu: 14.11.2022)
HematoKoalicja 2022	Borowiack M., Guzy P., Kordecki M., i in., HematoKoalicja – Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematoonkologicznych w Polsce, Kraków/Warszawa 2022
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 10.11.2022 r.)
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1116345240">https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1116345240</a> (data dostępu: 10.11.2022 r.)
KRN 2022	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty, <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> (data dostępu: 14.11.2022 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Lech-Marańda 2015	Lech-Marańda E., Warzocha K., Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina— rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano, <i>Hematologia</i> 2015, 6(3), 223-232.
Maurer 2014	Maurer M.J., Ghesquières H., Jais J.-P., i in., Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. <i>J Clin Oncol</i> 2014;32: 1066-1073
Maurer 2018	Maurer M.J., Ghesquières H., Link B.K., i in., Diagnosis-to-treatment interval is an important clinical factor in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and has implication for bias in clinical trials. <i>J Clin Oncol</i> 2018;36:1603-1010
Mounié 2020	Mounié M., Costa N., Conte C., i in. Real-world costs of illness of Hodgkin and the main B-cell Non-Hodgkin lymphomas in France. <i>J Med Econ</i> 2020; 23:235-242
Medexpress 2021	Medexpress, DLBCL: Możemy zamknąć leczenie w ciągu kilku miesięcy, <a href="https://www.medexpress.pl/dlbcl-mozemy-zamknac-leczenie-w-ciagu-kilku-miesiacy/83281">https://www.medexpress.pl/dlbcl-mozemy-zamknac-leczenie-w-ciagu-kilku-miesiacy/83281</a> , Medexpress 2021
NICE 2022	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Single Technology Appraisal, Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell, lymphoma [ID3901], <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/final-scope">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/final-scope</a> (data dostępu: 14.11.2022 r.)
NIO 2019	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, Narodowy Instytut Onkologiczny 2019
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.
Oerlemans 2014	Oerlemans S., Issa D.E., van den Broek E.C., i in., Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. <i>Ann Hematol</i> 2014a;93:1705–15
Øvlisen 2021	Øvlisen A.K., Jakobsen L.H., Kragholm K.H. i in, Mental health among patients with Non-Hodgkin lymphoma: a Danish nationwide study of psychotropic drug use in 7,201 patients and 36,005 matched comparators. <i>Blood</i> 2021;138 (Suppl 1):51.
Paunescu 2021	Paunescu A.C., Copie C.B., Malak S., i in., Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. <i>Ann Hematol</i> 2021:1-16
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych - onkologia i hematookologia</i> , HTARRegistry, Kraków 2020
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Referencja	Opis bibliograficzny
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2021;384:842-858
Sehn 2015	Sehn L.H., Gascoyne R.D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood 2015;125:22-32
Shewade 2020	Shewade A., Olszewski A. J., Pace N., Unmet medical need among elderly patients with previously untreated DLBCL characterized using real-world data in the United States, Blood 2020, 136, 6-8.
Spinner 2022	Spinner M. A., Advani R. H., Current Frontline Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Oncology 2022, 36(1).
Szczeklik 2022	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022
Tholstrup 2011	Tholstrup D., Brown Pde N., Jurlander J. i in., Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. Leuk Lymphoma 2011;52:400-408
Tilly 2022	Tilly H., Morschhauser F., Sehn L. H., Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma, New England Journal of Medicine 2022, 386(4), 351-363.
Ułaniecka 2021	Ułaniecka N., Doświadczenie choroby nowotworowej – Aspekty psychospołeczne, Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2021
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Warzocha 2011	Warzocha K., Lech-Marańda E. Diagnostyka i leczenie chłoniaków nieziarniczych Diagnosis and treatment of non-Hodgkin lymphomas, Postępy Nauk Medycznych 2011
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, Hematologia 2017, 8(2), 113-131.
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, HTA Consulting 2014, Kraków
Yang 2021	Yang X., Laliberté F., Germain G., i in., Real-world characteristics, treatment patterns, health care resource use, and costs of patients with diffuse large B-cell lymphoma in the U.S. Oncologist 2021;26:e817–e26
Zarządzenie Nr 62/2023/DGL	Zarządzenie Nr 62/2023/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2023 r. <a href="https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarzadzenie-62_2023_DGL">https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1768/Zarzadzenie-62_2023_DGL</a> (data dostępu 23.05.2023 r.)
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
AHS 2019	Alberta Health Services, Lymphoma, Clinical Practice Guideline Lyhe-002, Version 12, 2019
ALA 2021	Australasian Lymphoma Alliance, Diffuse large B-cell lymphoma: a consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance, Intern Med J. 2022, 52(9):1609-1623
AWMSG 2023	All Wales Medicines Strategy Group, polatuzumab vedotin (Polivy®), <a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/polatuzumab-vedotin-polivy1/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/polatuzumab-vedotin-polivy1/</a> (data dostępu: 15.05.2023 r.)
BHS 2020	Belgian Journal of Hematology, BHS Guidelines For The Treatment Of Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Anno 2020, Belg J Hematol 2020, 11(2):56–66

Referencja	Opis bibliograficzny
CADTH 2023	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Polatuzumab vedotin - Reimbursement Review, <a href="https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin">https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin</a> (data dostępu: 15.05.2023 r.)
CCA 2022	Cancer Care Alberta, Lymphoma, Clinical Practice Guideline LYHE-002 V16, wrzesień 2019
ESMO 2018	Buske C., Hutchings M., Ladetto M. i in., ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma, <i>Annals of Oncology</i> 2018, 29(3), 544-562.
G-BA 2022_resolution	Gemeinsame Bundesausschuss, Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (new therapeutic indication: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (R-CHP)), 2022, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5750/2022-12-01_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-827_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5750/2022-12-01_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-827_EN.pdf</a> (data dostępu 12.05.2023 r.)
G-BA 2022_justification	Gemeinsame Bundesausschuss, Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (new therapeutic indication: diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (R-CHP)), 2022, <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9075/2022-12-01_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-827_TrG_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9075/2022-12-01_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-827_TrG_EN.pdf</a> (data dostępu 12.05.2023 r.)
GELTAMO 2018	González-Barca E., Coronado, M., Martín A., i in., Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma, <i>Oncotarget</i> 2018, 9(64), 32383.
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, Opinion on medicinal products, polatuzumab vedotin 30 mg and 140 mg, powder for solution for dilution for infusion, new indication, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/polivy_071222_summary_ct19882.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/polivy_071222_summary_ct19882.pdf</a> (data dostępu 12.05.2023 r.)
LC 2021	Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., i in, Frontline Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma, <i>Lymphoma Canada</i> 2021
NCCN 2020	NCCN Guidelines for patients, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Non-Hodgkin's lymphoma series, 2022
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 2.2023 — February 8, 2023
NICE 2022	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Appraisal consultation document, Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma [ID3901], <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/129">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10785/documents/129</a> (data dostępu 18.11.2022 r.)
NICE 2023	NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, Technology appraisal guidance, Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta874/resources/polatuzumab-vedotin-in-combination-for-untreated-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82613673152197">https://www.nice.org.uk/guidance/ta874/resources/polatuzumab-vedotin-in-combination-for-untreated-diffuse-large-bcell-lymphoma-pdf-82613673152197</a> (data dostępu: 12.05.2023 r.)
Pan London 2020	Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines, Lymphoid Malignancies, Part 2: Diffuse Large B-Cell Lymphoma 2020, <a href="https://www.kingshealthpartners.org/assets/000/003/343/Pan_London_DLBCL_Guidelines_Jan_2020_original.pdf">https://www.kingshealthpartners.org/assets/000/003/343/Pan_London_DLBCL_Guidelines_Jan_2020_original.pdf</a> (data dostępu: 12.05.2023 r.)



Referencja	Opis bibliograficzny
PBAC 2022	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, POLATUZUMAB VEDOTIN, Powder for I.V. infusion 30 mg, Powder for I.V. infusion 140 mg, Polivy®, Roche Products Pty Ltd, <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/polatuzumab-vedotin-psd-11-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-11/files/polatuzumab-vedotin-psd-11-2022.pdf</a> (data dostępu: 12.05.2023 r.)
PTOK 2020	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja 2020, 6(A), 411-438.
RP 2021	Rekomendacja nr 55/2021 z dnia 28 maja 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Polivy (polatuzumab vedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/REK/2021_05_28_BP_rekomendacja_nr_55_2021_egz_do_wysylki_RTM_zaczerniona_REOPTR.pdf</a> (data dostępu 18.11.2022 r.)
SITC 2020	Society for Immunotherapy of Cancer, Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lymphoma 2020, J Immunother Cancer. 2020, 8(2):e001235
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, polatuzumab vedotin (Polivy), <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2525/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2525/</a> (data dostępu 15.05.2023 r.)
SMO 2022	Iftikhar R., Mir M. A., Moosajee M., Diagnosis and Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Society of Medical Oncology, Pakistan Society of Hematology, and Pakistan Society of Clinical Oncology Joint Clinical Practice Guideline, JCO Global Oncology 2021, 7, 1647-1658.