



IGNORANTIA NOCET

# Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:  
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 29.03.2024 r.

Osoby do kontaktu:

## Cezary Pruszko

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

## Michał Jachimowicz

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

## MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

nr rachunku bankowego:  
mBank

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 29.03.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.9.2024.6.MPK z dnia 8 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 26.10.2023 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>• Opis aktualnej praktyki klinicznej;</li> <li>• Opis wyboru komparatora.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Wyszukiwanie wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis interwencji;</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych;</li> <li>• Opis komparatorów.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby;</li> <li>• Wyszukiwanie rekomendacji finansowych.</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 AbbVie Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

Indeks skrótów.....	5
Streszczenie .....	9
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>12</b>
<b>2. Metodyka .....</b>	<b>13</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>14</b>
3.1. Populacja docelowa .....	14
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	14
3.3. Etiologia i patogenez.....	17
3.4. Rozpoznawanie .....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	25
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	32
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	36
3.7.1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia DLBCL.....	36
3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce .....	52
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce.....	55
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	56

---

---

<b>4. Interwencja – epkorytamab .....</b>	<b>60</b>
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania epkorytamabu .....	64
4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji .....	64
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>67</b>
5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów .....	67
5.2. Charakterystyka komparatorów .....	70
<b>6. Efekty zdrowotne .....</b>	<b>77</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>81</b>
7.1. Kierunek analiz – PICOS .....	82
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	85
<b>8. Spis tabel.....</b>	<b>86</b>
<b>9. Spis rysunków.....</b>	<b>88</b>
<b>10. Bibliografia .....</b>	<b>89</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
SPS	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
AE	zdarzenie niepożądane
AIAT	aminotrasferaza alaninowa
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
ALA	ang. <i>Australasian Lymphoma Alliance</i> – australijski związek dot. chłoniaków
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ara-CTP	aktywny metabolit 5'-cytarabiny trifosforanu trifosforanu-5'-cytarabiny
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
AspAT	aminotrasferaza asparaginianowa
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
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
CCA	ang. <i>Cancer Care Alberta</i> – wytyczne dot. leczenia raka w Albercie (Kanada)
CD138	ang. <i>Cluster of Differentiation 138</i> – klaster różnicowania antygenu 138
CD19	ang. <i>Cluster of Differentiation 19</i> – klaster różnicowania antygenu 19
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
CEOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
CEPP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazynę, prednizon
CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	chemioimmunoterapia
CLL/SLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i> – przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita

Skrót	Rozwinięcie
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
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
DHA	schemat chemioterapii zawierający deksametazon i cytarabinę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	kwask deoksyrybonukleinowy
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
FFS	ang. <i>event free survival</i> – czas przeżycia wolnego od zdarzenia
ESHAP	etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja Żywności i Leków
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudekowy
GCB	ang. <i>germinal centre B-cell like</i> – typ chłoniaka wywodzący się z ośrodków rozmnażania
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDT	ang. <i>high-dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa
HDT/ASCT	ang. <i>high dose therapy and autologous stem cell rescue</i> - terapia wysokodawkowa wspomagana autologicznym przeszczepem komórek macierzystych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICANS	ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu immunologicznego
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 okolic pierwotnie zajętych
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – immunohistochemia
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
ISRT	ang. <i>involved site radiation therapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zajętych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LC	ang. <i>Lymphoma Canada</i> – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z Lymphoma Canada
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LDi	ang. <i>longest transverse diameter of a lesion</i> – najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany
MCL	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> – chłoniaki z komórek płaszczą
MEP	schemat chemioterapii obejmujący metotreksat, etopozyd, cisplatyna

Skrót	Rozwinięcie
MINE	Schemat chemioterapii obejmujący mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniaki strefy brzeżnej
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki niezziarnicze, 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>objective response rate</i> – obiektywny 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
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEPC	schemat chemioterapii obejmujący prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PET-MRI	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z rezonansem magnetycznym
PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
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
POLA	polatuzumab wedotyny
Pola-BR	schemat chemioterapii obejmujący polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab
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
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CHOP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
R-DHAP	schemat chemioterapii obejmujący deksametazon, cytarabinę i cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-DICEP	schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid w dużych dawkach, etopozyd, cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

Skrót	Rozwinięcie
R-ESHAP	schemat chemioterapii obejmujący etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę i cisplatinę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GDP	schemat chemioterapii obejmujący gemcytabinę, deksametazon i cisplatinę 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
RNA	kwasy rybonukleinowe
RT	radioterapia
RT-PCR	ang. <i>reverse-transcription polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją
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
SMO	ang. <i>Society of Medical Oncology</i> – Towarzystwo Onkologii Medycznej
SPD	ang. <i>sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions</i> – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian
Tafa+Len	schemat chemioterapii obejmujący tafasytamab + lenalidomid
THRLBCL	ang. <i>T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami
TK	tomografia komputerowa
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

Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego.

Oznacza to, że populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowego Programu lekowego.

### INTERWENCJA

#### Mechanizm działania leku

Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym antygenem CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych z ekspresją CD20 i endogennych limfocytów T z ekspresją CD3 przez lek, co indukuje swoistą aktywację limfocytów T i zabijanie komórek z ekspresją CD20 za pośrednictwem limfocytów T. Epkorytamab ma status leku sierocznego.

#### Dawkowanie

Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w formie iniekcji podskórnych i należy go stosować w 28 dniowych cyklach zgodnie ze schematem przedstawionym w ChPL Tepkinly®.

Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu
Co tydzień	Cykl 1.	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)
		22	48 mg
Co tydzień	Cykle 2.-3.	1, 8, 15, 22	48 mg
Co dwa tygodnie	Cykle 4.-9.	1, 15	48 mg
Co cztery tygodnie	Cykle $\geq 10$ .	1	48 mg

### KOMPARATOR

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- **terapię CAR-T:**
  - aksykabtagen cyloleucel;
  - tisagenlecleucel;
- **terapię celowane:**
  - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR);
  - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (Tafa+len);

• **CIT/CT:**

- R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab;
- R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab;
- R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;
- Lenalidomid + rytuksymab;
- DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna;
- ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
- GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Chłoniak rozlany z dużych komórek B jest najbardziej rozpowszechnionym (30-33%) typem chłoniaka spośród agresywnych podtypów chłoniaków nieziarnicznych. DLBCL występuje w każdej grupie wiekowej, przy czym częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Chorzy na agresywne chłoniaki B-komórkowe, w tym DLBCL bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu miesięcy. U znacznego odsetka chorych na DLBCL następuje nawrót choroby po terapii 2. linii, a rokowanie szybko się pogarsza (mediana przeżycia całkowitego jest na ogół mniejsza niż 12 miesięcy).

Terapia CAR-T i terapie celowane coraz częściej zastępują chemioimmunoterapię w leczeniu  $\geq 3$ . linii, jednak towarzyszą im istotne ograniczenia związane z kwalifikacją do leczenia i dostępem, a także niewystarczającymi efektami klinicznymi uzyskiwanymi u chorych. Stosowanie CAR-T jest ograniczone ze względu na:

- ściśle zdefiniowane kryteria kwalifikacji, które określają m.in. stan sprawności, funkcjonowanie narządów (w tym wątroby, nerek) czy dozwolone wcześniej leczenie;
- możliwości produkcyjne, które powodują że czas oczekiwania na lek może wynosić u niektórych chorych nawet 250 dni;
- progresję choroby w czasie oczekiwania na dostępność leku, która może wykluczać chorych z leczenia;
- niewielką liczbę ośrodków w Polsce, w których podawana jest terapia CAR-T. Program lekowy B.12 jest realizowany przez 63 ośrodki, przy czym w Polsce działa jedynie 10 certyfikowanych ośrodków, w których może być podawana terapia CAR-T.

Większość opcji leczenia 3. linii wiąże się z występowaniem częstych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności i toksyczności hematologicznej. Wyniki kilku badań rzeczywistej praktyki klinicznej pokazują, że terapie CAR-T wiążą się z wystąpieniem CRS u nawet 91% chorych. Zdarzenia związane z CRS i neurotoksycznością wymagają określonych działań, w tym zastosowania kortykosteroidów i tocilizumabu, a w ciężkich przypadkach chorzy mogą wymagać wspomaganie respiratora lub ciągłej hemodializy. Do najczęstszych AE o stopniu nasilenia  $\geq 3$ . związanymi ze stosowaniem terapii celowanych (Pola-BR i Tafa+len) należą odpowiednio neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość. Ponadto wyniki badania wskazują, iż u 44% chorych otrzymujących Pola-BR wystąpiła neuropatia obwodowa.

Co więcej, większość dostępnych opcji terapii 3. linii wymaga infuzji dożylnych charakteryzującej się długim czasem podawania leku, co może stanowić znaczne obciążenie dla chorych. Konieczność częstych i długich wizyt w szpitalu związanych z podaniem leku może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych i stanowi znaczące obciążenie dla wykorzystania zasobów w systemie ochrony zdrowia. Ponadto liczne badania wykazały, że chorzy preferują iniekcje podskórne w porównaniu z dożylnymi, zarówno w leczeniu DLBCL, jak i innych nowotworów.

W świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba łatwego dostępu do opcji terapeutycznej, która byłaby skuteczna i dobrze tolerowana przez chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w leczeniu  $\geq 3$  linii.

**Epkorytamab** jest pierwszym w swojej klasie lekiem o ustalonej dawce, który może być podawany w warunkach ambulatoryjnych w formie iniekcji podskórnej. Epkorytamab jest podawany w schemacie co tydzień, co dwa

tygodnie i docelowo raz w miesiącu, co czyni go atrakcyjną i wygodną, alternatywą w stosunku do innych terapii, a ponadto nie wymaga przygotowania i długiego czasu oczekiwania. Zastosowanie „dostępnej od ręki” terapii pozwala na uniknięcie trudności logistycznych i skutków opóźnień w rozpoczęciu leczenia obserwowanych w przypadku terapii CAR-T, dzięki czemu jest ona dostępna dla większej liczby chorych. Ponadto, epkorytamab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością.

#### PUNKTY KOŃCOWE

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

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

#### METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy 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 Tepkinly® (epkorytamab) stosowanego w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

---

---

## 2. Metodyka

*W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i 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), produkt leczniczy Tepkinly® (epkorytamab) jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego [ChPL Tepkinly®].

Oznacza to, że zarejestrowane wskazanie obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL.

Wnioskowane wskazane jest zgodne z zapisami ChPL Tepkinly®.

Populacja docelowa została dodatkowo zawężona zapisami proponowanego programu lekowego.

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki to nowotwory, które obejmują komórki w gruczołach limfatycznych i innych narządach układu limfatycznego [Cancer Research UK 2020]. Chłoniak Hodgkina jest nowotworem limfocytów i obejmuje określone komórki zwane komórkami Reeda Sternberga, podczas gdy wszystkie inne chłoniaki nazywane są chłoniakami nieziarniczymi (NHL, ang. *non-Hodgkin Lymphoma*). NHL stanowią niejednorodną grupę hematologicznych nowotworów złośliwych, które różnią się znacznie pod względem wzorca wzrostu i leczenia. NHL może wywodzić się z limfocytów B, limfocytów T lub komórek NK, chociaż chłoniaki z limfocytów T i NK są bardzo rzadkie [NCCN 2024].

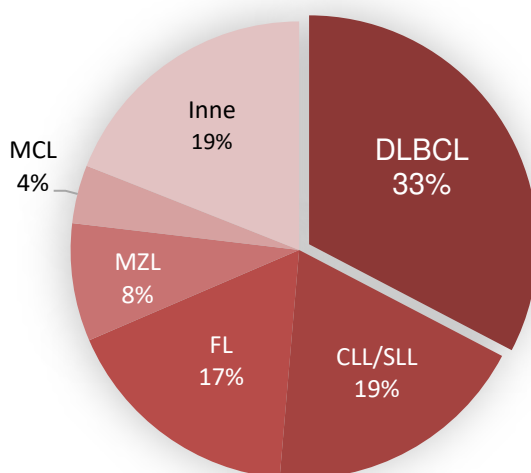
Wśród głównych podtypów NHL wyróżnia się między innymi:

- **chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*);**
- przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B (CLL/SLL, ang. *chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma*);
- chłoniaki grudkowe (FL, ang. *follicular lymphoma*);
- chłoniaki strefy brzeżnej (MZL, ang. *marginal zone lymphoma*);
- chłoniaki z komórek płaszczka (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) [Al-Hamadani 2015].

Na diagramie poniżej przedstawiono główne podtypy NHL wraz z ich częstością występowania.

## Rysunek 1.

### Najczęstsze podtypy NHL



Opracowanie własne na podstawie Al-Hamadani 2015

DLBCL stanowi najczęstszy podtyp NHL i obejmuje około 30-33% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych [Singh 2018, Al-Hamadani 2015]. Należy do grupy nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu [PTOK 2020, Warzocha 2017]. DLBCL rozwija się z prekursorów komórek B i charakteryzuje się morfologicznie dużymi nowotworowymi limfocytami i rozproszonym wzorcem wzrostu. Może powstać *de novo* lub poprzez transformację z indolentnego NHL [Gouveia 2012].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem C83.3 (chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek) [Klasyfikacja ICD-10]. Zgodnie z klasyfikacją ICD-11 chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem 2A81 [Klasyfikacja ICD-11].

Obecnie obowiązująca klasyfikacja DLBCL zaproponowana przez WHO, została oparta na kryteriach histopatologicznych, immunohistochemicznych, metodach cytogenetycznych, molekularnych oraz obrazie klinicznym choroby i uwzględnia następujące podtypy chłoniaków:

- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, ang. *DLBCL not otherwise specified*), który nie może zostać jednoznacznie zakwalifikowany jako specyficznie przebiegająca pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostka chorobowa;
- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLBCL, ang. *T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*), który cechuje się bardziej agresywnym od DLBCL NOS przebiegiem klinicznym, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku;
- pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (pierwotny DLBCL OUN, ang. *primary DLBCL of the central nervous system*), który charakteryzuje się odrębnymi

cechami biologicznymi związanymi z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna);

- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL-LT, ang. *primary cutaneous DLBCL, leg type*), który cechuje się rozwojem w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych lokalizacjach (15%);
- EBV+ DLBCL, który nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV. Występuje 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;
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (ang. *DLBCL associated with chronic inflammation*), który rozwija się w jamach ciała u chorych w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Pod względem morfologicznym i immunofenotypowym nie różni od DLBCL NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatycznokomórkowe komórek chłoniakowych przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138 [Warzocha 2017, PTOK 2020].

Chociaż w obecnej praktyce, podejmowane decyzje kliniczne uzależnione są od wymienionych powyżej podtypów immunohistochemicznych DLBCL, wyróżnia się również klasyfikację w oparciu o podgrupy molekularne:

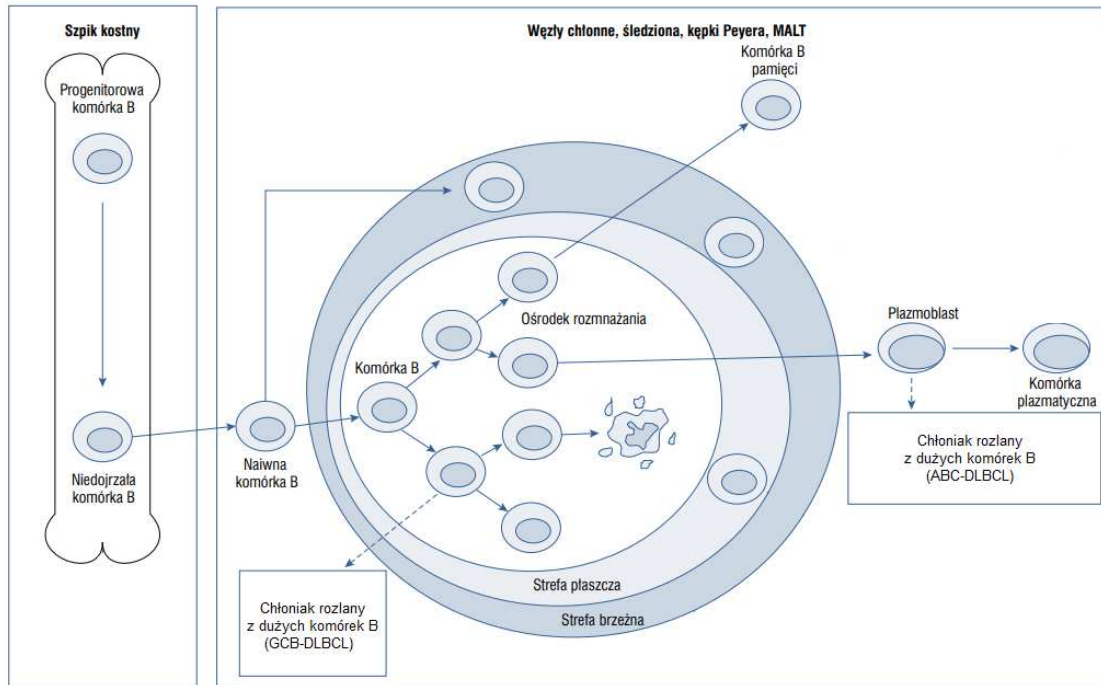
- GCB-DLBCL (ang. *germinal B-cell centre DLBCL*) – powstaje z prawidłowych komórek B ośrodków rozmnażania. Podtyp ten wykazuje ekspresję genów powszechnie wykrywanych w komórkach ośrodków rozmnażania, w tym *BCL2*, *BCL6*. Podtypy GCB-DLBCL wiążą się z lepszym rokowaniem niż podtyp non-GCB [Warzocha 2017, Singh 2018];
- ABC-DLBCL (ang. *activated B-cell DLBCL*) lub non-GCB DLBCL – powstaje z komórek B poza ośrodkami rozmnażania, które są zatrzymane podczas różnicowania plazmocytarnego, tj. na późniejszym etapie dojrzewania komórek B niż podtyp GCB. Podtyp ABC-DLBCL charakteryzuje się znacząco gorszym przeżyciem całkowitym (OS) w porównaniu z podtypem GCB w odpowiedzi na standardową terapię pierwszego rzutu. [Warzocha 2017, Singh 2018].

Onkogenezę podtypów molekularnych DLBCL przedstawiono na uproszczonym schemacie poniżej.



## Rysunek 2

### Podtypy molekularne DLBCL



MALT (ang. *mucosa-associated lymphoid tissue*) – tkanka limfatyczna błon śluzowych

Źródło: Juszczyński 2020

### 3.3. Etiologia i patogenezą

Etiologia większości podtypów DLBCL pozostaje wciąż niewyjaśniona. Obecnie wiadomo, że istnieje wiele czynników o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym czynniki:

- środowiskowe – większa zachorowalność na DLBCL została zaobserwowana u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym;
- genetyczne – częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, w tym w szczególności na chłoniaka Hodgkina lub DLBCL;
- infekcyjne oraz czynniki immunologiczne – wskazuje się na częstsze zachorowania na DLBCL u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi, wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz wyższym wskaźnikiem masy ciała ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) podczas okresu dorastania. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią częste powikłanie zakażenia ludzkim

wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. W przypadku chorych na AIDS (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) ryzyko zachorowania jest prawie 100-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji. Wzrasta ono również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi, u chorych poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów (m.in. serca, nerek, szpiku kostnego) oraz u chorych, którzy z powodu innej choroby nowotworowej otrzymywali wcześniej chemioterapię, szczególnie w skojarzeniu z radioterapią. Immunosupresja sprzyja także proliferacji poliklonalnych limfocytów B (zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej) zakażonych wirusem Ebstein-Barr, co przyczynia się do ich transformacji w DLBCL;

- jatrogenne [PTOK 2020, Warzocha 2017].

Mutacje genetyczne, takie jak translokacje chromosomalne, często wpływają na rozwój chłoniaków, w tym DLBCL [Juszczynski 2020]. Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów B w DLBCL są podobne, niezależnie od czynnika etiologicznego, i obejmują niestabilność genetyczną, zaburzenia regulacji ekspresji onkogenów oraz utratę funkcji genów supresorowych. Mutacje i delecje tych genów nowotworowych mogą prowadzić do utraty normalnych funkcji ich białek, co skutkuje zaburzeniami w regulacji cyklu komórkowego, różnicowaniu i proliferacji komórek. W przeciwieństwie do onkogenów, mutacje i delecje genów supresorowych nie są specyficzne dla konkretnych podtypów DLBCL i zazwyczaj występują w zaawansowanych stadiach choroby, które są oporne na leczenie [PTOK 2020, Juszczynski 2020].

Aberracje chromosomowe w DLBCL dotyczą najczęściej genu BCL6 lub BCL2 i występują odpowiednio u 30-40% oraz 15-30% chorych na DLBCL. Trzecią pod względem częstości aberracją chromosomalną jest t(8;14), która przebiega ze zwiększoną ekspresją MYC (5-10% chorych na DLBCL). U 5-7% chorych na DLBCL dochodzi również do wystąpienia wymienionych nieprawidłowości jednocześnie. Chłoniaki tego rodzaju charakteryzują się szczególnie agresywnym przebiegiem klinicznym [Warzocha 2017].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące najczęstszych rearanżacji genetycznych w DLBCL.

**Tabela 1.**  
**Najczęstsze translokacje chromosomowe w DLBCL**

Deregulowany gen lub białko fuzyjne	Rearanżacja	Konsekwencje
<i>BCL6</i>	t(3;14)(q27;q32) t(3;2)(q27;p12) t(3;22)(q27;q11)	Deregulacja apoptozy, różnicowania i odpowiedzi na uszkodzenia DNA
<i>BCL2</i>	t(14;18)(q32;q21)	Deregulacja apoptozy
<i>MYC</i>	t(8;14)(q24;q32)	Zaburzenia proliferacji
<i>NFKB2</i>	t(10;14)(q24;q32)	Deregulacja transkrypcji
<i>MUC1</i>	t(1;14)(q21;q32)	Zaburzenia przewodzenia sygnału komórkowego

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Juszczynski 2020 oraz Warzocha 2022*

### 3.4. Rozpoznawanie

Zarówno rozpoznawanie, jak i leczenie chłoniaków wymaga kompleksowego i wielodyscyplinarnego podejścia. Szczególnie ważne jest, aby chorzy z podejrzeniem nowotworu kierowani byli zawsze do wyspecjalizowanych ośrodków onkologicznych, gdzie możliwa jest szybka diagnoza i odpowiednie terapeutyczne podejście [Wróbel 2019].

Przed przeprowadzeniem biopsji, przeprowadza się wstępną diagnostykę, która skupia się przede wszystkim na czynnikach niezbędnych do stratyfikacji, takich jak badania obrazowe (tomografia komputerowa (TK)/rezonans magnetyczny (MRI) o wysokiej rozdzielczości), które umożliwiają zlokalizowanie pierwotnego guza. Dodatkowe badania, takie jak: biopsja szpiku, trepanobiopsja, ocena płynu mózgowo-rdzeniowego, PET (ang. *positron emission tomography*), PET-TK oraz PET-MRI są wykonywane w zależności od lokalizacji podejrzanego ogniska pierwotnego i podejrzenia przerzutów. Badanie PET jest przydatne, gdy wykonane jest na początku diagnostyki i służy dalszemu monitorowaniu leczenia oraz kontrolowaniu nawrotu choroby, gdyż umożliwia początkową ocenę aktywności metabolicznej chłoniaka [Wróbel 2019].

Podstawę rozpoznania NHL stanowi histopatologiczne badanie fragmentu tkanki nowotworowej pobranej z guza węzłowego, pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/ płynu wysiękowego za pomocą biopsji operacyjnej [Wróbel 2019].

W celu zdefiniowania podtypu NHL, wykonuje się następujące badania:

- morfologiczne (histopatologia, cytomorfologia);
- fenotypowe: immunohistochemiczne (barwienie na obecność łańcuchów lekkich Ig (kappa i lambda) lub cytofluorymetryczne;

- molekularne: głównie na świeżym materiale – reakcja łańcuchowa polimerazy i jej modyfikacje (PCR, ang. *polymerase chain reaction*, RT-PCR, ang. *reverse-transcription polymerase chain reaction*), oraz na materiale parafinowym – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* [Wróbel 2019, Warzocha 2017];

W uzasadnionych klinicznie przypadkach zalecane jest wykonanie przezklatkowej echokardiografii serca z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory i/ lub spirometrią, w szczególności u chorych w podeszłym wieku [Warzocha 2017].

Rozpoznanie NHL dokonane przez lokalnego patomorfologa powinno zostać potwierdzone przez referencyjnego patomorfologa na poziomie krajowym. Obecnie, oprócz klinicznych parametrów, badania molekularne zaczynają odgrywać rolę w stratyfikacji chorych do terapeutycznych grup ryzyka [Wróbel 2019].

Według wytycznych *PTOK 2020* wszyscy chorzy na DLBCL powinni mieć ustalone rozpoznanie zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO [PTOK 2020]. W badaniu podmiotowym chorych na DLBCL należy zwrócić uwagę m.in. na wiek, choroby towarzyszące, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, zachorowania w rodzinie oraz występowanie objawów ogólnych. Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) oraz węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych [Warzocha 2017].

Rozpoznanie DLBCL opiera się wyłącznie na badaniu histopatologicznym, które wymaga pobrania całego węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. Ocena histopatologiczna powinna być rozszerzona o badania immunofenotypowe, wykorzystujące monoklonalne przeciwciała nakładane na preparaty histopatologiczne za pomocą metody immunohistochemicznej, lub komórki uzyskane z materiału bioptycznego w cytometrii przepływową [PTOK 2013].

Rodzaje rekomendowanych przeciwciał monoklonalnych dla DLBCL przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2.**  
**Przeciwciała monoklonalne dla DLBCL**

DLBCL	Marker
Zawsze	CD20+, PAX-5+
Zmiennie	Bcl-2, Bcl-6, CALLA, MUM.1, CD23, CD5, CD30, IgM, c-myc

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Wróbel 2019

W celu oceny stopnia zaawansowania DLBCL zaleca się zastosowanie zmodyfikowanej klasyfikacji Ann Arbor. Stopnie zaawansowania I i II, które nie obejmują masowych zmian

(o średnicy < 7,5 cm), są łącznie określane jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II, który obejmuje masywne zmiany o średnicy  $\geq 7,5$  cm, oraz stopnie III i IV są określane jako zaawansowanie rozległe. Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano, zaleca się przeprowadzenie badania PET-TK u wszystkich chorych na DLBCL, zwłaszcza w przypadku obecności choroby pozawęzłowej. W przypadku braku dostępu do PET-TK, zaleca się wykonanie badania TK z kontrastem w okolicy szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy [PTOK 2020, Warzocha 2017].

U chorych z podejrzeniem zajęcia OUN lub okolicy twarzoczaszki zaleca się badanie MRI w połączeniu z TK mózgu, oczodołów i zatok. W przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji zaleca się również diagnostyczną punkcję łądźwiową w celu analizy płynu mózgowo-rdzeniowego za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej. W takich przypadkach zwykle podaje się również metotreksat dooponowo [PTOK 2020].

W kontekście oceny zajęcia szpiku kostnego w przypadku DLBCL, rutynowa biopsja szpiku kostnego jest obecnie kwestionowana. Badanie PET może bowiem dostarczyć wystarczających informacji dotyczących zajęcia szpiku, częściej wykazując pojedyncze lub mnogie ogniska niż nacieki rozlane. W przypadkach, gdy wynik badania PET jest negatywny lub badanie jest niemożliwe do przeprowadzenia, konieczne może być wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego [PTOK 2020, Warzocha 2017]. Wykonanie biopsji szpiku zalecane jest w przypadku nawrotu choroby lub wystąpienia oporności na leczenie [PTOK 2020].

W diagnostyce różnicowej DLBCL istotnym jest aby uwzględnić inne nowotwory, zakażenia oraz choroby autoimmunizacyjne. W przypadku, gdy występują jedynie objawy ogólne 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 zwraca się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%). Powiększone węzły chłonne zazwyczaj są bezbolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, mają średnicę  $>2$  cm i często zlewają się w grupy. Wielu chorych zgłasza również występowanie objawów ogólnych, takich jak stany gorączkowe, poty nocne oraz chudnięcie. Ze względu na znaczenie tych objawów

---

ważne jest wykluczenie innych przyczyn, takich jak różnego rodzaju zakażenia [Warzocha 2017, PTOK 2020].

Pozostałe objawy kliniczne zależą od lokalizacji procesu chorobowego. Szybkie i znaczne powiększenie śledziony lub wątroby może powodować bóle brzucha, a nacieczenie wątroby może prowadzić do żółtaczki. Zajęcie szpiku kostnego (obecne w około 15% przypadków) może powodować leukocytozę, niedokrwistość i małopłytkowość i rzadziej leukopenię. Niedokrwistość może mieć charakter przewlekłej anemii (ang. *anemia of chronic disorders*), anemii wynikającej z przetrzymywania krwi w przypadku znacznego powiększenia śledziony lub hiperplazji śledziony. Może być także wynikiem ostrej lub przewlekłej utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w przewodzie pokarmowym i/lub występowania małopłytkowej skazy krwotocznej [Warzocha 2017, Warzocha 2022].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B mogą lokalizować się w pierścieniu gardłowym Waldeyera oraz dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, zwykle w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i grubym. Mogą powodować bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności i objawy związane ze złym wchłanianiem. Znaczne powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej może również przyczyniać się do ucisku na żyłę główną dolną, prowadząc do wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych [Warzocha 2017].

Duża masa powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu może powodować zespół żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamie opłucnej. Wysiłek w opłucnej oraz zajęcie płuc mogą być również wynikiem nacieku chłoniakowego, szczególnie u osób z przewlekłymi zakażeniami jamy ciała [Warzocha 2017].

W przebiegu DLBCL może także dojść do zajęcia węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Nacieki z tych obszarów mogą przedostawać się do kanału kręgowego, powodując ucisk na rdzeń kręgowy i korzenie nerwowe. Objawy neurologiczne o charakterze obwodowym mogą być również spowodowane naciekiem chłoniakowym, patologicznymi złamaniami kręgow lub zespołami paranowotworowymi. Zajęcie OUN w przypadku DLBCL zwykle objawia się jako występowanie rozległych nacieków śródmózgowych, które częściej występują u chorych z osłabioną odpornością. Znacznie rzadziej obserwuje się zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych oraz pierwotne chłoniaki mózgowia, które mogą również obejmować gałkę oczną u osób z prawidłową odpornością. Obecność pozawęzłowych lokalizacji DLBCL, takich jak jądra, oczodół, zatoki przynosowe, nerki, nadnercza i kręgosłup, predysponuje do wtórnego zajęcia OUN. Oprócz wspomnianych lokalizacji, nacieki DLBCL mogą występować w skórze, gruczołach wydzielania wewnętrznego i zewnętrznego (takich jak tarczyca, ślinianki) oraz rzadziej w sercu wraz z osierdziem, nerkach, narządach rozrodczych i gruczołach piersiowych [Warzocha 2017].

---

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chorzy na agresywne chłoniaki B-komórkowe, w tym DLBCL bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu miesięcy. Leczenie chorych na DLBCL powinno zostać wdrożone jak najwcześniej, a zasadniczym celem terapeutycznym u zdecydowanej większości chorych powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych [Warzocha 2022, Warzocha 2017].

Od 1993 roku w praktyce klinicznej, w celu oceny rokowania u chorych na DLBCL używany jest Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI, ang. *International Prognostic Index*). Do czynników rokowniczych, które uwzględnia IPI należą m.in.: wiek, stopień zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan ogólnej sprawności chorego oraz poziom aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [Warzocha 2017].

Zgodnie z wytycznymi *PTOK 2020* do niekorzystnych czynników prognostycznych u chorych na DLBCL należą:

- zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor;
- wysoki indeks rokowniczy według IPI;
- duża masa guza (ang. *bulky*) > 7,5 cm [PTOK 2020].

Dostępne są również modyfikacje skali IPI – zrewidowany IPI oraz NCCN-IPI. Zrewidowany IPI potwierdził prognostyczną wartość kliniczno-laboratoryjnych parametrów zawartych w IPI w przypadku stosowania terapii R-CHOP. Z kolei skala NCCN-IPI umożliwia identyfikację pięciu istotnych czynników prognostycznych dla przeżycia całkowitego (OS) (wiek, zaawansowanie choroby, stan sprawności, aktywność LDH w surowicy, liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka) i związanych z nim grup ryzyka (niska, niska pośrednia, wysoka pośrednia, wysoka). Skale te nie są jednak powszechnie stosowane w praktyce klinicznej [PTOK 2020, NCI 2023].

W tabeli poniżej przedstawiono Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na DLBCL.

**Tabela 3.**  
**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

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

Źródło: opracowano na podstawie publikacji Warzocha 2017

Spośród innych czynników prognostycznych u chorych na DLBCL, nieuwzględnionych w IPI, istotne znaczenie przypisuje się podtypom molekularnym (GCB vs. ABC) oraz ekspresji białek BCL2, BCL6 i MYC w komórkach chłoniakowych. W przypadku ogólnej populacji chorych na DLBCL, pięcioletnie przeżycie jest wyższe w przypadku korzystnego podtypu GCB w porównaniu do niekorzystnego podtypu ABC i wynosi odpowiednio 62% i 26%. Rola prognostyczna ekspresji białek BCL2 i MYC w DLBCL jest nadal przedmiotem dyskusji, jednak wykrycie rearanżacji genu MYC (w 5-10% przypadków) wiąże się z gorszym rokowaniem (pięcioletnie przeżycie wolne od progresji ≤ 35%). Ponadto obecność tej rearanżacji koreluje z występowaniem choroby pozawęzłowej, w tym w obszarze OUN. Szczególnie złe rokowanie (średni czas przeżycia około 8 miesięcy) obserwuje się u około 5% chorych, u których stwierdzono podwójną rearanżację genów MYC i BCL2 (ang. *double hit*), a zwłaszcza w przypadku dodatkowej translokacji genu BCL6 (ang. *triple hit*) [Warzocha 2017, PTOK 2020].

Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi całkowitych (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I-II wynosi niemal 100%, a 5-letnie przeżycie przekracza 85%. W przypadku zaawansowania III-IV odsetek CR wynosi około 75%, a 5-letnie przeżycie wynosi od 50% do 60%. Całkowity odsetek uzyskiwanych wyleczeń u chorych na DLBCL wynosi obecnie około 60% [PTOK 2020].

### Choroba nawrotowa lub oporna

Większość nawrotów choroby występuje w czasie pierwszych 3 lat od diagnozy, a tylko 10% z nich pojawia się po >5 latach od zakończenia leczenia [PTOK 2020]. Podczas gdy 60-70% chorych udaje się wyleczyć, dzięki terapii pierwszej linii, większość pozostałych chorych doświadcza oporności na leczenie i osiąga słabe wyniki kliniczne [He 2021]. U około 30-50%



---

chorych leczonych standardową chemioterapią opartą na schemacie R-CHOP nastąpi nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie [LC 2021].

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu u chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Rokowanie u chorych z nawrotem po auto-HSCT jest złe. Tylko nieliczni chorzy wykazują odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii, a tym samym mogą być potencjalnymi kandydatami do procedury allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Odsetki 1-4 letnich przeżyć OS chorych na DLBCL, którzy odpowiedzieli na leczenie II linii nie przekracza 10% [PTOK 2020]. Czas do nawrotu choroby po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT) i chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są najważniejszymi czynnikami predykcyjnymi powodzenia leczenia. U 50% chorych z odpowiedzią na terapię ratunkową poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych (ASCT) prawdopodobnie nastąpi nawrót choroby, a tylko 10% chorych zostanie wyleczonych. U pozostałych chorych jedyną szansą na uzyskanie trwalszych odpowiedzi jest allo-HSCT [LC 2021, PTOK 2020].

Rokowanie w przypadku chorych, u których intensywna terapia ratunkowa, auto-HSCT i/lub allo-HSCT nie mogą być przeprowadzone ze względu na wiek, zły stan ogólny lub współistniejące choroby jest zdecydowanie złe, a mediana czasu przeżycia nie przekracza kilku miesięcy [PTOK 2020].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Na podstawie wytycznych *PTOK 2020* ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzić na podstawie ujednoczonych kryteriów przyjętych w Lugano przez Międzynarodową Grupę Roboczą w 2014 roku oraz 5-stopniową skalę Deauville (stopień rekomendacji 1A) [PTOK 2020].

Całkowita odpowiedź metaboliczna świadczy o całkowitej remisji choroby nawet w sytuacji gdy w badaniu TK utrzymują się masy resztkowe. Według wytycznych PTOK po zakończeniu leczenia zaleca się przeprowadzenie badania PET (stopień rekomendacji 1A). Etapowe badanie PET nie pozwala podjąć decyzji o zmianie terapii, w związku z czym wykonanie takiego badania nie jest zalecane (stopień rekomendacji 1C). Ze względu na zróżnicowane znaczenie predykcyjne zmian PET(+) zalecane jest wykonanie biopsji tych zmian przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia. W przypadku niewielkiego ryzyka zmian rezydualnych istnieje możliwość przeprowadzenia ponownego badania PET po upływie 3 miesięcy (stopień rekomendacji 1B). W wyjątkowych i klinicznie uzasadnionych przypadkach (brak możliwości wykonania biopsji lub przeciwwskazania do jej przeprowadzenia) możliwe jest rozważenie zastosowania

---

---

radioterapii do miejsc pierwotnie zajętych (ISRT) rezydualnej zmiany PET(+) (stopień rekomendacji 2C). Wyniki badania PET powinno interpretować się w kontekście pozostałych danych kliniczno-laboratoryjnych [PTOK 2020].

Szczegółowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przyjęte przez Międzynarodową Grupę Roboczą przedstawiono poniżej.

Tabela 4.

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Roboczej

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
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.	<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); <ul style="list-style-type: none"> <li>brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby</li> </ul> </li> </ul>
	Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne
	Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpicz 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 prostokątnych mnogich zmian) do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych;</li> <li>jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w TK, 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	n/d	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
	Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie śledziony o > 50% długości wykraczającej poza jej prawidłową długość.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpicz kostny	Resztkowy wychwyty powyżej wychwyty prawidłowego szpiczku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się	n/d

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
		rozlany wychwyty odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR (jądrowy rezonans magnetyczny), biopsji szpiku lub kontrolnego PET-TK po pewnym czasie.	
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	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Powiększenie narządów	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szypik kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową.	n/d
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 $\geq 1$ 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 <math>\geq 50\%</math> od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi (najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi) o 0,5 cm dla zmian <math>\leq 2</math> 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 <math>\geq 2</math> cm w porównaniu z wyjściową; <ul style="list-style-type: none"> <li>nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia</li> </ul> </li> </ul>
	Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
	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-TK 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 okolice pozaotrzewnową. Zmiany pozawęzłowe obejmują narządy mięszone (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 wyższy od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka; \*przyjmuje się, że wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może przekraczać prawidłowy wychwyty śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach odpowiedź metaboliczną można uznać za całkowitą, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki wychwyty fizjologiczny

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

---

Po zakończeniu leczenia chorych na DLBCL powinni być monitorowani za pomocą badania lekarskiego i podstawowych badań laboratoryjnych, bez konieczności wykonywania rutynowych badań obrazowych (stopień rekomendacji 1B) [PTOK 2020].

Chorych, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą powinno oceniać się za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego oraz badań dodatkowych (morfologii krwi obwodowej, badań biochemicznych i aktywności dehydrogenazy mleczanowej) co 3 miesiące w czasie pierwszych 2 lat, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie nie rzadziej niż raz na rok lub gdy pojawią się uzasadnione wskazania kliniczne [PTOK 2020].

Do podstawowych celów opracowywania nowych leków przeciwnowotworowych należą poprawa wskaźników wyleczenia oraz przeżycia lub zmniejszenie toksyczności wynikającej z terapii przy jednoczesnym utrzymaniu skuteczności leczenia na stałym poziomie. Podobnie jak w przypadku innych chorób nowotworowych, w DLBCL do pierwszorzędnym punktem końcowym uznawanych za „złoty standard” zalicza się OS. Jednocześnie, coraz częściej wykorzystywanym pierwszorzędnym punktem końcowym staje się przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Ponadto do oceny skuteczności leczenia coraz częściej wykorzystuje się wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym CR, odpowiedź częściową (PR) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) [Raport HTAR-HTAA 2020].

### **Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego**

Monitorowanie chorych na DLBCL określone jest również zapisami *Programu Lekowego B.12.FM*. W zależności od stosowanej terapii obejmuje ono opisane poniżej badania.

Szczegółowy opis monitorowania leczenia w ramach Programu Lekowego przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 5.**  
**Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego**

Piksantron	Polatuzumab wedotyny	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Tisagenlecleucel Aksykabtagen cyloleucel
<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</p> <p>b) stężenie kreatyniny i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>2) badania wykonywane co drugi cykl leczenia:</p> <p>a) ECHO serca z oceną LVEF oraz EKG (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu);</p> <p>3) badania wykonywane w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne).</p>	<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</p> <p>b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),</p> <p>c) elektrolity (stężenie sodu i potasu);</p> <p>2) badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <p>a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</p>	<p><b>Monitorowanie leczenia</b></p> <p>1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</p> <p>b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),</p> <p>c) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>2) badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <p>a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</p>	<p><b>Monitorowanie bezpieczeństwa po podaniu CAR-T</b></p> <p>1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;</p> <p>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: CRP, ferrytyna, fibrynogen, LDH, PT, aPTT, INR oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);</p> <p>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</p> <p>4) morfologia krwi obwodowej i badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) - co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>Monitorowanie skuteczności leczenia po podaniu CAR-T</b></p> <p>1) co 3 miesiące – monitorowanie z zastosowaniem CT lub NMR lub PET-CT przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T.</p>
<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. W przypadku polatuzumabu wedotyny i tafasytamabu po 3 cyklu leczenia można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>			

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

DLBCL jest najbardziej rozpowszechnionym spośród agresywnych podtypów NHL i odpowiada za około 30–33% wszystkich jego przypadków [Singh 2018, Sehn 2021, Al-Hamadani 2015]. Częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem. W Stanach Zjednoczonych DLBCL jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65–74 lat [SEER 2023]. W Europie i Japonii mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi około 70 lat, natomiast w Chinach 55 lat [Smith 2015, Le Guyader-Peyrou 2016, Muto 2018].

Częstość występowania DLBCL jest wyższa wśród mężczyzn niż kobiet. Ponadto, odnotowano pewne różnice w częstości występowania DLBCL w różnych grupach etnicznych, przy czym wskaźniki były wyższe u osób rasy białej w porównaniu z osobami rasy czarnej i azjatyckiej w populacjach amerykańskich [SEER 2023, Shenoy 2011]. Stany powodujące immunosupresję, w tym reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczyca, HIV/AIDS, dziedziczne zaburzenia immunologiczne i immunosupresja po przeszczepieniu narządu są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia NHL [Kane 2019, NCI 2023].

Globalne obciążenie NHL zostało ocenione przez Bray i wsp. w 2018 roku, w oparciu o dane zebrane przez GLOBOCAN<sup>1</sup>. Zgodnie z raportem, 2,8% wszystkich nowych nowotworów w 2018 r. stanowiły NHL i były odpowiedzialne za 2,6% wszystkich zgonów z powodu choroby onkologicznej. Częstość występowania NHL standaryzowana względem wieku (na 100 tys. osób) wyniosła 6,7 u mężczyzn, co odpowiada 284 713 nowym przypadkom i 4,7 u kobiet, co odpowiada 224 877 nowym przypadkom. Wskaźniki śmiertelności wyniosły odpowiednio 3,3 i 2,0 u mężczyzn i kobiet, co uczyniło NHL trzynastym najczęściej występującym nowotworem na świecie i dwunastą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów [Bray 2018]. Zakładając, że DLBCL odpowiada za około 30% przypadków NHL, częstość występowania tego nowotworu wynosi około 1–2 na 100 tys. na całym świecie, podczas gdy Orphanet szacuje częstość występowania DLBCL na 1–5 na 10 tys., co kwalifikuje tę chorobę do chorób rzadkich [Orphanet 2023].

Częstość występowania DLBCL w Europie oszacowano na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok, przy czym wzrasta ona wraz z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20–24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat [PTOK 2020].

---

<sup>1</sup> Internetowa baza danych zawierająca ogólnoswiatowe statystyki dotyczące nowotworów oraz szacunki dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory (36 typów) w 185 krajach.



U około 20-30% chorych na DLBCL występuje nawrót choroby, a u 10-15% chorych rozpoznawana jest pierwotna oporność na leczenie [PTOK 2020]. Szacuje się, że w krajach Unii Europejskiej częstość występowania nawrotów wynosi około 1/100 000/rok [ESMO 2015]. **Ogółem zakłada się, że u chorych na DLBCL nawrót lub oporność po zastosowaniu I linii leczenia może dotyczyć około 30-40%, a według niektórych źródeł nawet do 50% chorych [GELTAMO 2018, LC 2021].**

### **Raport KRN i Narodowego Instytutu Onkologii**

W raporcie przygotowanym przez KRN i Narodowy Instytut Onkologii opublikowano dane dotyczące chorób nowotworowych w Polsce w 2019 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono współczynnik surowy oraz wartości współczynników według dwóch standardów: standardowej populacji świata i standardowej populacji Europy z 2013 roku dla zachorowalności i umieralności w przypadku chłoniaków niezziarnicznych rozlanych (ICD-10 C83).

**Tabela 6.**

**Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn i kobiet 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)
Współczynnik zachorowalności na 100 000 osób				
C83	M	4,0	2,5	4,6
	K	3,4	1,6	3,2
Współczynnik umieralności na 100 000 osób				
C83	M	1,3	0,7	1,7
	K	1,2	0,5	1,1

M-mężczyźni, K-kobiety

Źródło: opracowanie własne na podstawie NIO 2020

### **Dane KRN**

W celu oszacowania liczby chorych z DLBCL oparto się na danych z Krajowego Rejestru Nowotworów, które wskazują zachorowalność wedle kodów ICD-10. Nie ma w KRN wyróżnionego podkodu dla DLBCL, w celach estymacji liczebności populacji skorzystano więc z kodu C83 Chłoniaki ziarniczne rozlane.

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

W poniższej tabeli przedstawiono raportowane przez KRN liczebności chorych wedle zachorowalności w kolejnych rozpatrywanych latach.

**Tabela 7.**

**Zachorowalność na Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83, wedle KRN, uwzględnia wartości dla obu płci [Dane KRN]**

Rok	Zachorowalność
2000	498
2001	639
2002	798
2003	951
2004	1 157
2005	1 217
2006	1 356
2007	1 506
2008	1 513
2009	1 558
2010	1 622
2011	1 521
2012	1 718
2013	1 627
2014	1 773
2015	1 657
2016	1 504
2017	1 627
2018	1 648
2019	1 603
2020	1 420

Powyższe dane wskazują, iż w kolejnych latach liczba nowozdiagnozowanych przypadków chłoniaków nieziarnicznych rozlanych w Polsce systematycznie wzrasta. Należy zwrócić uwagę, że w 2020 roku obserwowano spadek liczby zachorowań najprawdopodobniej spowodowany pandemią koronawirusa SARS-CoV-2.

Należy również podkreślić, że dane przedstawione powyżej dotyczą chłoniaków nieziarnicznych rozlanych ogółem, a nie wyłącznie przypadków DLBCL, co więcej dane prezentowane przez KRN są często niedoszacowane. Ponadto w związku ze specyfiką choroby (trudności związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko zakwalifikowania chorego do niewłaściwego kodu ICD-10.

### Obciążenie chorobą

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nie-Hodgkina [NCCN 2024]. Chorzy z opornym lub nawrotowym DLBCL mają ogólnie gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem, a także gorsze wyniki w wielu różnych aspektach dotyczących funkcjonowania w porównaniu z wartościami referencyjnymi dla chorych z innymi nowotworami [Ma 2021].

Rozpoznanie i leczenie choroby nowotworowej niosą ze sobą znaczne obciążenie zarówno psychiczne, jak i fizyczne. Rozpoznanie zagrażającej życiu choroby, może spowodować natychmiastową reakcję stresową, która w niektórych przypadkach może przerodzić się w zespół stresu pourazowego lub prowadzić do zaburzeń depresyjnych. Choroba i długotrwały proces terapeutyczny zakłócają normalne funkcjonowanie chorego i prowadzą do tymczasowego lub stałego wyłączenia go z niektórych ról społecznych, a także do rezygnacji z pewnych form aktywności. Dotknięte są głównie kluczowe obszary życia, takie jak praca zawodowa i życie rodzinne. Osoba chora musi zaakceptować tymczasowe lub w skrajnych przypadkach trwałe ograniczenie swojej sprawności, co prowadzi do potrzeby pomocy i opieki ze strony innych [Ulaniecka 2021, Gapik 2004].

Większość nawrotów DLBCL występuje w czasie 24. miesięcy od rozpoczęcia leczenia [Maurer 2014, Maurer 2018]. Wraz z kolejną linią leczenia u chorych na DLBCL spada HrQoL – chorzy poddawani leczeniu 3. linii mają znacznie gorsze HRQoL w porównaniu z chorymi w 1. i 2. linii leczenia, nawet gdy osiągają oni odpowiedź na leczenie [Wang 2018, Shah 2021, Maziarz 2020, Patrick 2021]. W raporcie z 2022 roku, dotyczącego chorych z chorobami hematologicznymi i nowotworowymi w Polsce, raportowano, że aż 89% osób, u których zdiagnozowano chorobę układu krwiotwórczego i chłonnego, zgłosiło pogorszenie jakości życia związane z diagnozą i procesem terapeutycznym [HematoKoalicja 2022].

W analizie Medicare, oceniającej wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej po leczeniu pierwszej linii DLBCL porównano koszty między chorymi z nawrotem i bez nawrotu. Chorzy

z nawrotem ponosili trzykrotnie większe miesięczne koszty opieki zdrowotnej niż chorzy bez nawrotu głównie z powodu zwiększonej liczby przyjęć do szpitala. Zgodnie z amerykańską analizą z lat 2011–2017 średnie całkowite koszty leczenia 3. linii były około 2-krotnie wyższe w przypadku chorych poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych w porównaniu z chemioimmunoterapią lub radioterapią [Tkacz 2020].

Podsumowując, chorzy na DLBCL muszą zmagać się ze znacznym obciążeniem społecznym spowodowanym m.in. trudnościami w codziennym funkcjonowaniu oraz uzależnieniem od pomocy bliskich osób a także obciążeniem psychicznym wynikającym z obniżonej jakości życia i zwiększonego poziomu stresu. Chorzy z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL generują również znaczne obciążenie ekonomiczne dla płatników, a koszty te pozostają stałe, w momencie przejścia chorego do kolejnych linii leczenia [Tkacz 2020].

### 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.3).

#### 3.7.1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia DLBCL

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na nawrotową/oporną na leczenie postać DLBCL.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL oraz ze względu na pojawienie się w ostatnich latach nowych terapii tj. terapii CAR-T oraz terapii celowanych, które nie są opisane w starszych wytycznych, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2020 roku. Ponadto, przedstawiono jedynie wytyczne zawierające poziom rekomendacji/siłę dowodów.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych włączono 9 dokumentów, z czego 1 dokument to polskie zalecenia.

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

Organizacja <sup>2</sup>	Rok wydania	Cel
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
NCCN 2024*	2024 [NCCN 2024]	Leczenie chłoniaków z komórek B
DGHO 2024	2024 [DGHO 2024]	Leczenie DLBCL
NCI 2023	2023 [NCI 2023]	Leczenie NHL
SEOM-GOTEL 2023	2023 [SEOM 2023]	Wytyczne dotyczące DLBCL
CCA 2023	2023 [CCA 2023]	Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie chłoniaków
SMO 2022	2022 [SMO 2022]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
ALA 2021	2021 [ALA 2021]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
LC 2021	2021 [LC 2021]	Leczenie nawracającego/ opornego na leczenie DLBCL
<b>Wytyczne polskie</b>		
PTOK 2020	2020 [PTOK 2020]	Wytyczne dotyczące DLBCL

\*Version 1.2024

Według najnowszych wytycznych klinicznych *NCCN 2024* leczenie nawrotowego/opornego na leczenie DLBCL **w drugiej linii (2L)** zależy od tego po jakim czasie doszło do nawrotu choroby (>12 mies. lub <12 mies.).

U chorych z nawrotem choroby w czasie <12 miesięcy po rozpoczęciu 1. linii leczenia lub chorobą pierwotnie oporną zaleca się terapię CAR-T z terapią pomostową (jeśli jest klinicznie wskazana) przed CAR-T. Jeśli chory nie kwalifikuje się do terapii CAR-T zaleca się udział w badaniu klinicznym, inną terapię 2L, paliatywną radioterapię (ISRT) lub BSC.

W przypadku choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie po >12 miesiącach po rozpoczęciu 1. linii leczenia standardem leczenia u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia jest ASCT. W ramach przygotowania do ASCT chorzy otrzymują CIT, która obejmuje szereg schematów chemioterapii (CT) z rytuksymabem jako terapię indukcyjną. U chorych, którzy osiągną CR zaleca się:

<sup>2</sup> ALA – ang. *Australasian Lymphoma Alliance* – australijski związek ds. chłoniaków; LC – ang. *Lymphoma Canada* – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z Lymphoma Canada; SMO – ang. *Society of Medical Oncology* – Towarzystwo Onkologii Medycznej; CCA – ang. *Cancer Care Alberta* – wytyczne dot. leczenia raka w Albercie (Kanada); NCCN – ang. *National Comprehensive Cancer Network* – Krajowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych; NCI – ang. *National Cancer Institute* – Narodowy Instytut Nowotworów; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, SEOM – ang. *Spanish Society of Medical Oncology* – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; GOTEL – ang. *Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas* – Grupa Onkologiczna ds. Leczenia i Badania Chłoniaków

- HDT/ASCT<sup>3</sup> ± ISRT;
- udział w badaniu klinicznym;
- allo-HSCT w wybranych sytuacjach klinicznych ± ISRT;

U chorych z PR rekomenduje się:

- CAR-T;
- HDT/ASCT ± ISRT;
- udział w badaniu klinicznym;
- allo-HCT w wybranych sytuacjach klinicznych ± ISRT.

W przypadku chorych niekwalifikujących się do ASCT w **drugiej linii leczenia (2L)** preferowane schematy obejmują:

- terapie celowane (TT):
  - polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab (pola ± BR);
  - tafasytamab + lenalidomid (Tafa + Len).
- CAR-T;
- CIT, w tym np.
  - GemOx (gemcytabina + oksaliplatyna) ± R;
  - CEOP (cyklofosamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± R;
  - GDP±R (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna)± R;
- rytuksymab w monoterapii;
- paliatywną ISRT;
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- udział w badaniu klinicznym.

**W przypadku chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2. linii lub u których nawrót choroby wystąpił później, postępowanie w 3. linii leczenia (3L) obejmuje:**

- CAR-T (jeśli nie stosowano wcześniej);

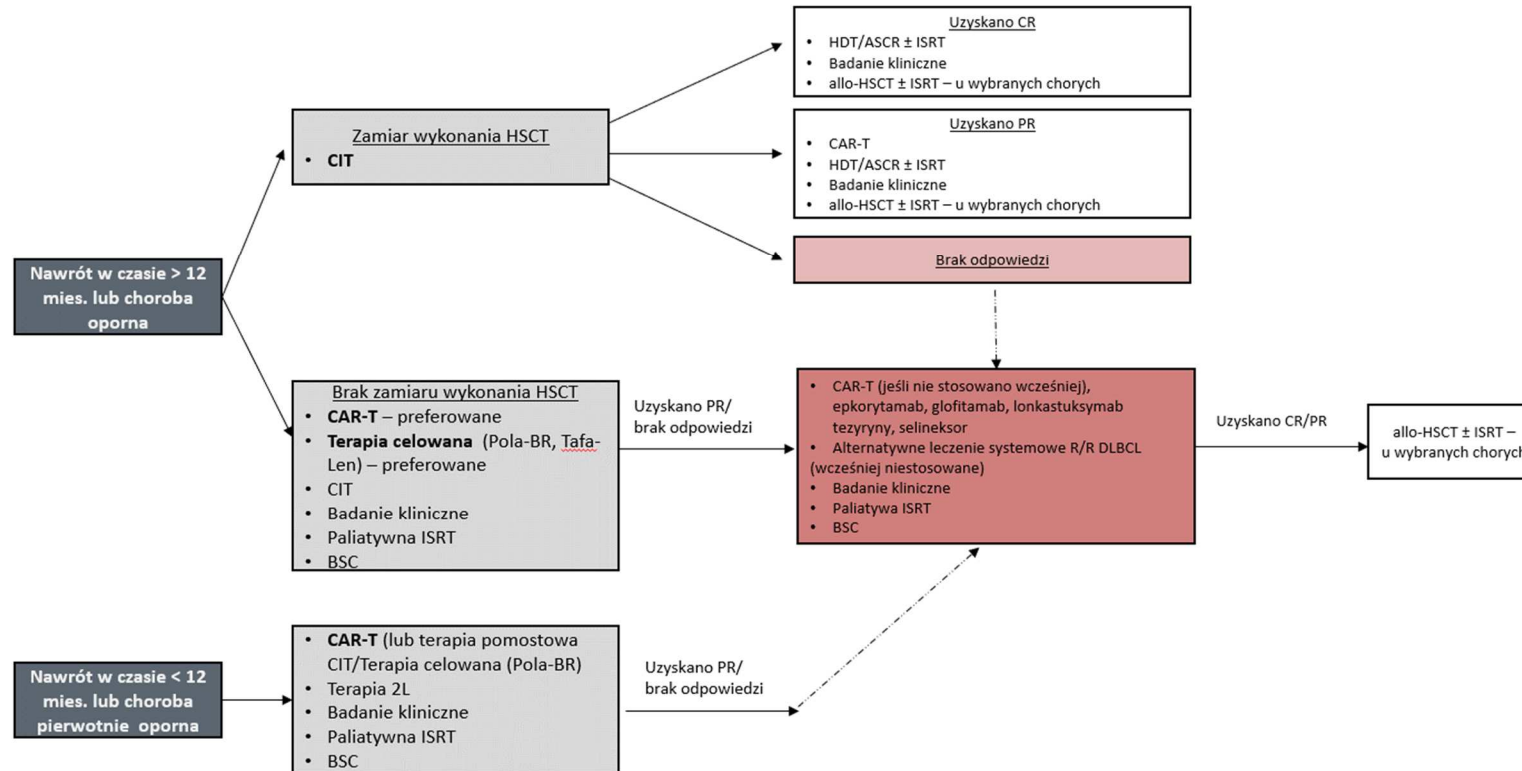
---

<sup>3</sup> HDT/ASCT odnosi się do schematu leczenia polegającego na wysokiej dawce chemioterapii, której celem jest zniszczenie jak największej liczby komórek nowotworowych. Następnie choremu przeszczepia się jego własne komórki macierzyste, które zostały pobrane przed chemioterapią i przechowywane w niskiej temperaturze. Ma to na celu pomoc organizmowi w szybszej regeneracji zniszczonej tkanki. Ten schemat leczenia jest stosowany głównie w przypadku nowotworów krwi i limfatycznych, takich jak chłoniaki [Popovic 2015, Feyler 2007]. W dokumencie NCCN 2024 schemat opisywano jako HDT/ASCR (ang. *high dose therapy and autologous stem cell rescue*). W Polsce powszechnie przyjęta jest nazwa HDT/ASCT.

- 
- **epkorytamab;**
  - glofitamab;
  - lonkastuksymab tezyryny;
  - selineksor;
  - alternatywne leczenie systemowe R/R DLBCL (wcześniej niestosowane);
  - paliatywną ISRT;
  - udział w badaniu klinicznym.

Szczegółowy schemat leczenia przedstawiony został na poniższym rysunku oraz w poniższej tabeli.

Rysunek 3  
Leczenie chorych na R/R DLBCL



Opracowanie własne na podstawie NCCN 2024



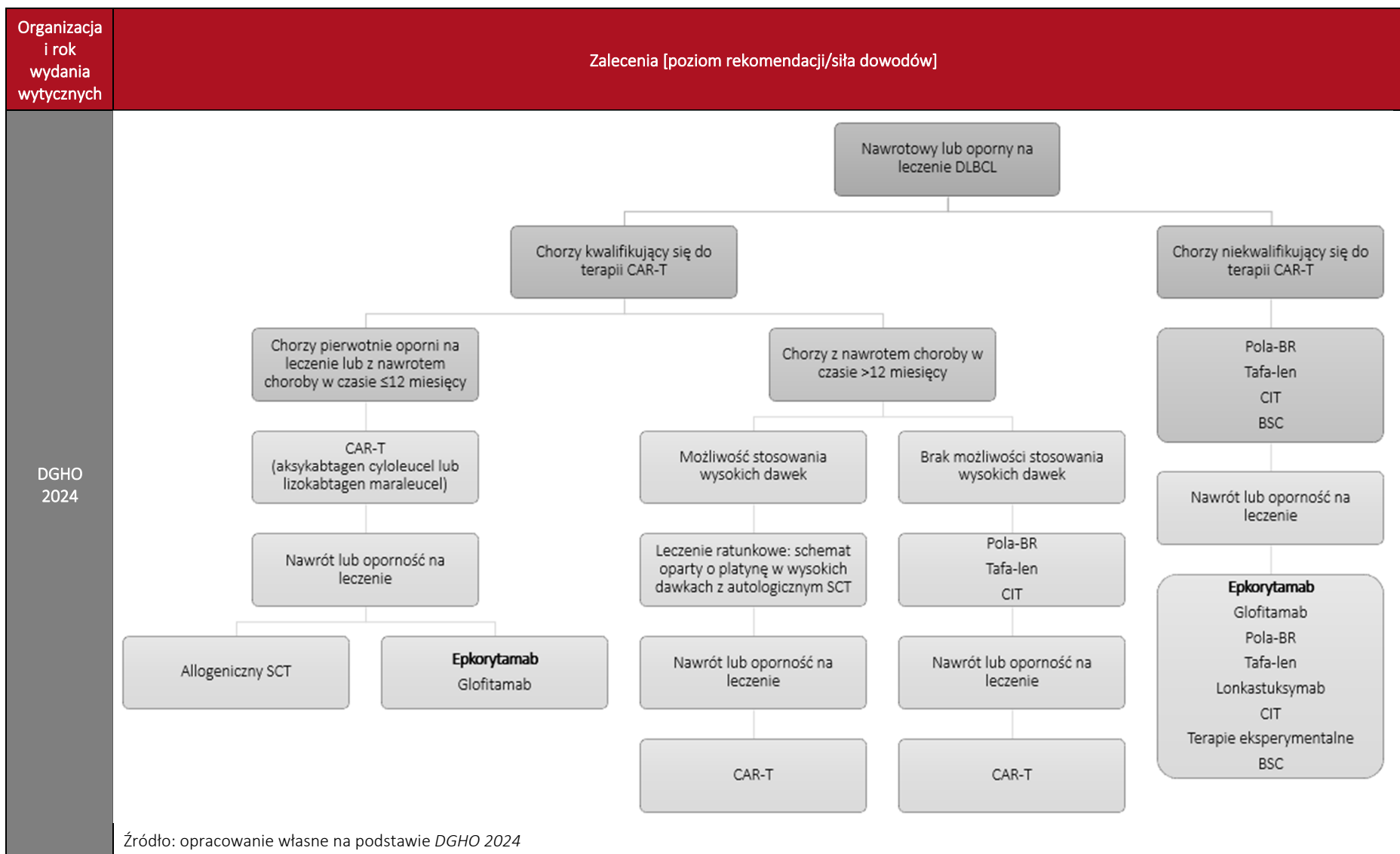
Tabela 8.  
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DLBCL

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
NCCN 2024	<p><b>Leczenie DLBCL 2. linii: chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</b></p> <p>Preferowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DHA (deksametazon, cytarabina) + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab;</li> </ul> <p>Inne rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>• MINE (mensa, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab.</li> </ul> <p><b>Leczenie DLBCL 2. linii: chorzy pierwotnie oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie &lt;12 miesięcy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia CAR-T: aksykabtagen cyloleucel lub lizokabtagen maraleucel [kategoria 1].</li> </ul> <p><b>Terapia CAR-T + terapia pomostowa (zazwyczaj ≥ 1 cykli w razie potrzeby, aż do momentu dostępności terapii CAR-T)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DHA + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>○ GDP ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab;</li> <li>○ GemOx ± rytuksymab;</li> <li>○ ICE ± rytuksymab;</li> <li>○ Pola-BR (polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab; bendamustynę należy rozważyć dopiero po leukaferizie);</li> <li>○ ISRT (można stosować w monoterapii lub sekwencyjnie z terapią systemową).</li> </ul> <p><b>Leczenie DLBCL 2. linii: chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia:</b></p> <p>Preferowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CAR-T (lizokabtagen maraleucel);</li> <li>• Pola-BR;</li> <li>• Tafasytamab + lenalidomid (Tafa-Len);</li> </ul> <p>Inne rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemioimmunoterapia (CIT): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ DA-EPOCH ± rytuksymab;</li> <li>○ GDP ± rytuksymab lub gemcytabina, deksametazon i karboplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem;</li> <li>○ GemOx ± rytuksymab;</li> <li>○ Rytuksymab.</li> </ul> <p>W pewnych sytuacjach zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brentuksymab wedotyny (w chorobie z antygenem CD30+);</li> <li>• ibrutynib (w podtypie non-GCB DLBCL) [kategoria 2A];</li> <li>• lenalidomid ± rytuksymab (w podtypie non-GCB DLBCL).</li> </ul> <p><b>Leczenie konsolidacyjne / uzupełniające po alternatywnym leczeniu DLBCL 2. linii:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• po uzyskaniu CR, po alternatywnej terapii 2. linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HDT/ASCR [kategoria 1] ± ISRT;</li> <li>○ Allo-HSCT w wybranych przypadkach (niepowodzenie mobilizacji i utrzymujące się zajęcie szpiku kostnego) ± ISRT;</li> <li>○ udział w badaniu klinicznym;</li> </ul> </li> <li>• po uzyskaniu PR, po alternatywnej terapii 2. linii: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CAR-T;</li> <li>○ HDT/ASCR ± ISRT;</li> <li>○ Allo-HSCT w wybranych przypadkach (niepowodzenie mobilizacji i utrzymujące się zajęcie szpiku kostnego) ± ISRT;</li> <li>○ udział w badaniu klinicznym;</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leczenie 3. i kolejnych linii:</b></p> <p>Preferowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapie z wykorzystaniem komórek T: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CAR-T (lizokabtagen maraleucel, aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel) jeśli wcześniej nie stosowano;</li> <li>○ <b>bispecyficzna terapia angażująca komórki T</b> (tylko po ≥2 liniach terapii systemowej; w tym chorzy z progresją choroby po przeszczepieniu lub po leczeniu komórkami CAR-T): <b>epkorytamab</b>, glofitamab;</li> </ul> </li> </ul> <p>Inne rekomendowane schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ lonkastuksymab tezyryny;</li> <li>○ selineksor (w tym u chorych z progresją choroby po przeszczepieniu lub terapii CAR-T);</li> </ul> <p><b>DLBCL, podtyp HGBCL:</b> w przypadku choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie zalecane jest takie samo postępowanie jak w DLBCL.</p> <p><u>Jeśli nie wskazano inaczej, wszystkie przedstawione powyżej zalecenia mają kategorię 2A.</u></p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]			
	Podział leczenia ze względu na linie przedstawiono poniżej <sup>4</sup>			
	<p>Leczenie 2. linii (chorzy oporni na leczenie 1. linii lub nawrót choroby &lt;12 mies.)</p> <p>Chorzy kwalifikujący się do terapii CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksykabtagen cyloleucel lub lizokabtagen maraleucel (z terapią pomostową jeśli jest wskazana, np. CIT, Pola-BR lub RT)</li> </ul> <p>Chorzy niekwalifikujący się do terapii CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udział w badaniu klinicznym;</li> <li>• terapia systemowa 2. linii;</li> <li>• paliatywna RT</li> <li>• BSC</li> </ul>	<p>Leczenie 2. linii u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia (nawrót choroby &gt;12 mies.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia CIT;</li> </ul> <p>Chorzy z CR po 2. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HDT+ ASCR ± RT lub</li> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• allo-HSCT± RT.</li> </ul> <p>Chorzy z PR po 2. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia CAR-T lub</li> <li>• HDT+ ASCR ± RT lub</li> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• allo-HSCT± RT.</li> </ul> <p><u>W przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy przystąpić do leczenia 3. linii.</u></p>	<p>Leczenie 2. linii u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia (nawrót choroby &gt;12 mies.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia CAR-T (lizokabtagen maraleucel);</li> <li>• Pola-BR lub</li> <li>• Tafa-Len lub</li> <li>• CIT (np. CEOP, DA-EPOCH±R, GDP ±R, rytuksymab) lub</li> <li>• udział w badaniu klinicznym lub</li> <li>• paliatywna RT lub</li> <li>• BSC.</li> </ul>	<p>Leczenie ≥3. linii (nawrót choroby &gt;12 mies. lub choroba oporna na leczenie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapię 3. linii, CAR-T (jeśli nie stosowano wcześniej), <b>epkorytamab</b>, glofitamab, lonkastuksymab tezyryny, selineksor;</li> <li>• alternatywna terapia systemowa (nie stosowana wcześniej) lub;</li> <li>• udział w badaniu klinicznym lub;</li> <li>• paliatywna RT lub;</li> <li>• BSC.</li> </ul>

<sup>4</sup> Opracowano na podstawie NCCN 2024 (str. 64-66)



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
NCI 2023	<p>Autorzy wytycznych wymienili zalecane terapie wraz z wynikami klinicznymi. Poniżej opisano wyniki kliniczne, dla których autorzy określili poziom dowodów.</p> <p>Wśród opcji terapeutycznych stosownych w DLBCL wskazuje się:</p> <p><b>Terapię CAR-T</b> (chorzy z nawrotem w czasie 12 mies. od początkowej chemioterapii w czasie przyjmowania R-CHOP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu RCT uczestniczyli chorzy z opornym lub nawrotowym w czasie 12 miesięcy DLBCL od początkowej chemioterapii w czasie stosowania R-CHOP. Chorych randomizowano do przyjmowania terapii CAR-T (akcykabtagen cyloleucel) z terapią pomostową lekami sterydowymi oraz do przyjmowania CIT w 2. linii leczenia (R-ICE lub R-DHAP), po której następowało ASCT. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24,9 miesiąca, 2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wynosił 40,5% dla chorych, którzy otrzymywali terapię CAR-T i 16,3% dla chorych, którzy otrzymali chemioimmunoterapię, a następnie ASCT. [poziom dowodów B1]. Istotnie klinicznie i statystycznie różnice w jakości życia uzyskano w ramieniu CAR-T w 100. i 150. dniu w porównaniu ze standardową terapią [poziom dowodów A2].</li> <li>W innym badaniu RCT uczestniczyli chorzy przyjmujący terapię CAR-T (lizokabtagen maraleucel), w tym 63% chorych otrzymywało terapię pomostową. Druga grupa chorych otrzymywała CIT w 2. linii leczenia, a następnie ASCT. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 6,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 14,8 miesiąca dla chorych, którzy otrzymywali lizokabtagen maraleucel i 5,7 miesiąca dla chorych, którzy otrzymali CIT, a następnie ASCT [poziom dowodów B1];</li> <li>W innym badaniu RCT chorzy otrzymywali terapię CAR-T (tisagenlecleucel), przy czym większość chorych otrzymywała terapię pomostową. Druga grupa chorych otrzymywała CIT w 2. linii leczenia, a następnie ASCT. W badaniu nie uzyskano różnic między grupami w zakresie EFS [poziom dowodów B1];</li> </ul> <p><b>Przeszczepienie szpiku kostnego/komórek macierzystych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wytyczne opierają się na badaniu <i>EORTC-PARMA</i>. Przy 5-letniej medianie obserwacji wskaźnik EFS uległ znacznej poprawie po przeszczepieniu szpiku kostnego w porównaniu z chorymi, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu (46% vs. 12%). Odsetek OS był również istotnie lepszy w grupie chorych po przeszczepieniu w porównaniu z chorymi bez przeszczepienia (53% vs. 32%) [poziom dowodów A1];</li> <li>W prospektywnym badaniu wyższy OS po przeszczepieniu szpiku kostnego mieli chorzy z nawrotem po &gt;12 miesiącach od rozpoznania niż chorzy, u których nawrót wystąpił wcześniej (8-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 29% vs. 13%) [poziom dowodów C1];</li> <li>W badaniu RCT, uczestniczyli chorzy na DLBCL w pierwszym nawrocie lub oporni na leczenie pierwszej linii. Jedna grupa chorych otrzymywała R-ICE, a druga R-DHAP, po którym następowało ASCT. Pomiedzy grupami nie było różnic w 3-letnim EFS ani OS [poziom dowodów A1];</li> </ul> <p><b>Terapia CAR-T w przypadku nawrotu choroby po ASCT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W wielu badaniach oceniających terapię CAR-T u chorych z opornym na leczenie DLBCL odsetek CR wynosił od 50% do 60%, a wskaźnik OS w czasie 2 lat wynosił od 40% do 50%. Długoterminowe utrzymanie odpowiedzi nie zostało jeszcze określone u wysoce wyselekcjonowanych chorych [poziom dowodów C3];</li> <li>Terapia CAR-T jest opcją leczenia dla chorych z chorobą oporną. Wyniki ww. badań zostały zweryfikowane poza badaniem w dwóch raportach, które obejmowały 397 chorych leczonych po zatwierdzeniu CAR-T przez FDA [poziom dowodów C3];</li> </ul> <p><b>Tafa-Len</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu II fazy chorych z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL leczono tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem. Współczynnik CR wyniósł 43%, a odsetek obiektywnych odpowiedzi 60%. FDA zatwierdziła terapię skojarzoną tafasytamabu i lenalidomidu u chorych z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL [poziom dowodów C3];</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<p><b>Rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W dwóch badaniach fazy II u 49 chorych ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie lenalidomidem z rytuksymabem wyniósł od 19% do 35% [poziom dowodów C3];</li> </ul> <p><b>Pola-BR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu RCT chorych z R/R DLBCL leczono polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) lub samym BR. Współczynnik CR w badaniu PET-TK wyniósł 40% dla Pola-BR, w porównaniu z 18% dla BR. Podobnie mediana PFS była wyższa u chorych, którzy otrzymywali Pola-BR (9,5 miesiąca) niż u chorych, którzy otrzymywali BR (3,7 miesiąca). OS wyniósł 12,4 miesiąca u chorych, którzy otrzymywali Pola-BR w porównaniu z 4,7 miesiąca u chorych, którzy otrzymywali BR (HR, 0,42) [poziom dowodów C1];</li> </ul> <p><b>Lonkastuksymab tezyryny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badanie fazy I i II obejmowało chorych z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 48,3%, a odsetek CR wyniósł 24% [poziom dowodów C3];</li> </ul> <p><b>Bispecyficzne przeciwciała angażujące komórki T</b></p> <p><b>Paliatywna radioterapia.</b></p>
SEOM-GOTEL 2023	<p><b>Chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie postać DLBCL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u kwalifikujących się chorych, w przypadku pierwszego nawrotu lub oporności na leczenie, należy zastosować chemioterapię 2. linii a następnie chemioterapię w wysokich dawkach (HDC) u chorych wykazujących chemowrażliwość [rekomendacja IIA];</li> <li>chorzy z pierwszym R/R DLBCL niekwalifikujący się do HDC powinni być leczeni konwencjonalną chemioterapią 2. Linii [rekomendacja IIIA];</li> <li>obecnie stosowanie terapii CAR-T w pierwszym nawrocie DLBCL nie jest jak dotąd uzasadnione, chociaż zalecenie to może zostać zmodyfikowane w najbliższej przyszłości [rekomendacja IIC];</li> <li>chorzy, u których nie uzyskano odpowiedzi lub u których doszło do nawrotu po HDC mogą być kandydatami do terapii CAR-T [rekomendacja IIIA];</li> <li>w przypadku nawrotu po HDC i terapii CAR-T lub u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii CAR-T, można zastosować Pola-BR, Tafa-Len, piksantronem lub paliatywną konwencjonalną chemioterapią w niskich dawkach. <b>Leczenie przeciwciałami bispecyficznymi</b> lub innymi nowymi lekami w ramach badania klinicznego jest wysoce zalecane [rekomendacja IIIA].</li> </ul>
CCA 2023	<p><b><u>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia:</u></b></p> <p><b>Chorzy z nawrotem choroby w czasie &gt;12 miesięcy od zakończenia chemioterapii R-CHOP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zaleca się leczenie chemioterapią ratunkową zawierającą platynę, a następnie HDT i ASCT u chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię;</li> <li>U chorych ze sprawnością 0-2 w skali ECOG, z prawidłową czynnością narządową i brakiem aktywnych zakażeń z nawrotem choroby &gt;12 miesięcy po początkowej chemioterapii R-CHOP, zaleca się leczenie HSCT tak szybko, jak to możliwe;</li> <li>Zaleca się rozważyć zastosowanie leczenia R-DICEP zamiast R-GDP w tej populacji chorych;</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych kwalifikujących się do przeszczepienia zaleca się leczenie rytuksymabem w połączeniu z chemioterapią ratunkową, aby zmaksymalizować szansę na odpowiedź, oraz oczyścić krew z komórek nowotworowych <i>in vivo</i>.</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie &lt;12 miesięcy od zakończenia chemioterapii R-CHOP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku finansowania ze środków publicznych chorzy powinni być kierowani na terapię CAR-T jako terapię 2. linii;</li> <li>• Zamiast terapii CAR-T zaleca się leczenie chemioterapią ratunkową zawierającą platynę:             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ U chorych z nawrotem w czasie 3-12 miesięcy należy rozważyć leczenie R-DICEP zamiast R-GDP, szczególnie w przypadku braku szybkiej progresji choroby oraz prawidłowego stężenia LDH;</li> <li>◦ U chorych z chorobą oporną na leczenie zaleca się leczenie za pomocą R-GDP lub R-GemOx.</li> </ul> </li> <li>• U chorych, którzy nie uzyskali nawet częściowej odpowiedzi na leczenie zaleca się terapię CAR-T, natomiast w przypadku chorych wrażliwych na chemioterapię zaleca się leczenie za pomocą HDT oraz ASCT.</li> </ul> <p><b>Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem choroby po &gt;2. linii leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL po &gt;2. liniach leczenia systemowego, ze sprawnością ECOG 0-2, prawidłową czynnością narządową i brakiem zakażeń należy rozważyć leczenie za pomocą terapii CAR-T;</li> <li>• Aby rozważyć terapię CAR-T, chorzy muszą mieć za sobą nieskuteczne standardowe terapie (tj. chemioterapię pierwszej linii R-CHOP i chemioterapię ratunkową zawierającą platynę).</li> </ul> <p><b>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jako terapię 2. linii zaleca się R-GemOx, ponieważ jest dobrze ugruntowanym schematem w leczeniu ambulatoryjnym opartym na pochodnych platyny, który jest lepiej tolerowany przez starszych chorych niż inne schematy, takie jak GDP, DHAP lub ICE, chociaż wiąże się ze znaczną mielosupresją;</li> <li>• U chorych ze sprawnością 0-2 w skali ECOG oraz prawidłowymi parametrami hematologicznymi z &gt;2. nawrotem lub niekwalifikujących się lub nietolerujących leczenia R-GemOx zaleca się Pola-BR;</li> <li>• Zatwierdzonym leczeniem w tej grupie chorych jest również Tafa+Len;</li> <li>• U chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii CAR-T należy unikać stosowania bendamustyny i tafasytamabu ze względu na ryzyko związane z limfodeplecją i obniżenia poziomu CD19;</li> <li>• U niektórych chorych paliatywnych w trakcie lub po drugim nawrocie choroby objawową korzyść może przynieść sam prednizon lub codzienna doustna chemioterapia w małych dawkach z chlorambucylem (0,1 mg/kg mc./dobę) lub etopozyd w dawce 50 mg/dobę lub skojarzona terapia doustna, taka jak PEPC;</li> <li>• W przypadku chorych paliatywnych korzyść może przynieść radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IFRT) do miejsc objawowych lub miejscowych nawrotów.</li> </ul> <p>Priorytetem dla wszystkich chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii, powinno być ustalenie celów opieki i zapewnienie terminowej integracji opieki paliatywnej.</p>
SMO 2022	<b>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</b>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<p>U chorych na DLBCL z nawrotem/opornością na leczenie zaleca się leczenie ratunkową chemioterapią (schematem GDP±R ze względu na niższe ryzyko wystąpienia neutropenii oraz łatwość podawania w warunkach ambulatoryjnych). Inne zalecane opcje leczenia obejmują R±ICE, R±DHAP i skierowanie do ośrodka transplantacyjnego w przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi [konsensus: 100% zgodności].</p> <p>U chorych na DLBCL z nawrotem/opornością na leczenie po niepowodzeniu ratunkowego leczenia 1. linii zaleca się leczenie paliatywne lub rozważenie skierowania chorego do ośrodka o zwiększonych zasobach w przypadku chęci kontynuacji leczenia z zamiarem wyleczenia [konsensus: 100% zgodności].</p> <p>U chorych, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie po leczeniu 2. linii zaleca się leczenie za pomocą ASCT, co nie jest wskazane u chorych z pełną odpowiedzią na leczenie po terapii 1. linii [konsensus: 100% zgodności].</p>
ALA 2021	<p><b>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na DLBCL z pierwszym nawrotem/progresją, którzy kwalifikują się do HDT z auto-HSCT, zaleca się ratunkową CIT, a następnie auto-HSCT [I, A];</li> <li>• Wrażliwość na CIT ratunkową, określona za pomocą FDG-PET, jest warunkiem wstępnym do przeprowadzenia auto-HSCT ze względu na wysoki odsetek niepowodzeń związanych z chemioopornością [III-2, A];</li> <li>• Należy rozważyć alternatywne lub dodatkowe strategie ratunkowe dla chorych reagujących na leczenie, u których nie udało się osiągnąć całkowitej odpowiedzi za pomocą FDG-PET przed ASCT. Opcje obejmujące przystąpienie do ASCT, radioterapii, terapii CAR-T i badania klinicznego należy ustalać indywidualnie dla każdego chorego [III-2, C].</li> </ul> <p><b>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych na nawrotowy/oporny DLBCL jako pierwszą opcję leczenia zaleca się włączenie do udziału w badaniu klinicznym, jeśli jest to możliwe;</li> <li>• W przypadku niektórych chorych terapia CAR-T stanowi potencjalną opcję leczniczą, w związku z czym w przypadku rozważania takiego podejścia zaleca się wczesną rozmowę z ośrodkiem terapii CAR-T;</li> <li>• U chorych z nawrotem o ograniczonym stopniu zaawansowania zaleca się leczenie za pomocą radioterapii.</li> </ul>
LC 2021	<p><b><u>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia:</u></b></p> <p><b>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych kwalifikujących się do przeszczepienia, zaleca się ratunkową chemioterapię (zaleca się 3 cykle GDP±R, z podobną skutecznością można również stosować R-ICE lub R-DHAP; alternatywą jest również R-DICEP), a następnie HDT i ASCT [kategoria 1].</li> <li>• Kwalifikacja do HDT oraz ASCT opiera się na następujących kryteriach:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chorzy w dobrej kondycji (bez ograniczeń wiekowych);</li> <li>○ choroba wrażliwa na chemioterapię;</li> <li>○ dobry stan sprawności (ECOG ≤2);</li> <li>○ brak aktywnego zajęcia OUN;</li> <li>○ prawidłowa czynność narządów zgodnie z obowiązującymi wytycznymi;</li> <li>○ IPI 0-1, brak dużej masy guza (ang. <i>bulky</i>) oraz ≤1 lokalizacja pozawęzłowa.</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<p><b>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych, którzy kwalifikują się do intensywnej terapii po nieudanej terapii ratunkowej (brak odpowiedzi CR/PR) lub nieudanej SCT zaleca się terapię CAR-T [kategoria 1];</li> <li>• Kwalifikacja do CAR-T opiera się na następujących kryteriach: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ przyjęcie <math>\geq 2</math>. linii leczenia systemowego;</li> <li>◦ dobry stan sprawności (ECOG <math>\leq 2</math>);</li> <li>◦ niestosowanie immunoterapii adoptywnej komórkami T w wywiadzie;</li> <li>◦ brak aktywnej choroby OUN;</li> <li>◦ brak istotnych zaburzeń funkcji narządów (zgodnie z wytycznymi);</li> </ul> </li> <li>• U chorych, u których po leczeniu terapią CAR-T nastąpił nawrót choroby zaleca się leczenie za pomocą terapii paliatywnej (GDP, MEP, ISRT, prednizon, chlorambucyl, etopozyd, skojarzona terapia doustna (tj. PEPC, cyklofosamid/ Celebrex lub VP16/ prednizon) lub udział w badaniu klinicznym;</li> <li>• U chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii CAR-T zaleca się leczenie za pomocą terapii paliatywnej lub włączenie do udziału w badaniu klinicznym (dla tych chorych mogą być dostępne nowe opcje terapeutyczne takie jak Pola-BR)[kategoria 2A].</li> </ul> <p><b>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia zaleca się leczenie za pomocą terapii paliatywnej lub udział w badaniu klinicznym.</li> </ul>
PTOK 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków. U chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie zaleca się auto-HSCT (IA);</li> <li>• U chorych, którzy uzyskali PR na leczenie po leczeniu ratunkowym zaleca się chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR konsolidację za pomocą auto-HSCT, którą należy rozważyć również u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (IIB);</li> <li>• Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB);</li> <li>• W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB);</li> <li>• Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC);</li> <li>• Niektórzy chorzy z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</li> </ul>

**ALA 2021**

*Poziom dowodów:* I – przegląd systematyczny badań RCT; II – badania RCT; III-1 – badanie z niezależnym, zaślepieniem porównaniem z ważnym standardem odniesienia; III-2 – badania porównawcze z równoległą grupą kontrolną, np. nierandomizowane badanie, badanie kohortowe lub badanie kliniczno-kontrolne; III-3 – badania porównawcze bez równoległej grupy kontrolnej, np. historyczne badanie kontrolne lub 2 lub więcej badań jednoramiennych; IV – dowody z serii przypadków z wynikami uzyskanymi po badaniu;

*Siła rekomendacji:* A – dowody skuteczności mogące być podstawą praktyki klinicznej;; B – w większości przypadków dowody naukowe mogące być zalecane w praktyce klinicznej; C – zbiór dowodów, zapewniających pewne wsparcie dla zaleceń, jednak należy zachować ostrożność podczas ich stosowania; D – słabe dowody skuteczności, a zalecenia należy stosować ostrożnie

#### 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;

#### SMO 2022

Ocena konsensusu dokonana przez 23 uczestników panelu (dopuszczalna ocena >75%)

#### CCA 2023

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przez multidyscyplinarną grupę roboczą składającą się z członków *Alberta Provincial Hematology Guideline Team*, uczestników z zewnątrz wskazanych przez kierownika grupy roboczej oraz metodologa z Guideline Resource Unit. Projekt wytycznych został poddany zewnętrznej ocenie i zatwierdzony przez członków Zespołu ds. Nowotworów Hematologii Prowincji Alberta, którzy nie byli zaangażowani w opracowywanie wytycznych, w tym chirurgów onkologów, radioterapeutów, lekarzy onkologów, hematologów, pielęgniarki, patologów i farmaceutów. Szczegółowy opis metodologii stosowanej podczas procesu opracowania wytycznych można znaleźć w podręczniku *Guideline Resource Unit Handbook*. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-utilization-handbook.pdf>

#### NCCN 2024

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

#### NCI 2023

A1 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym obejmującym całkowite przeżycie od określonego czasu, zgony lub zgony z określonej przyczyny;

A2 – Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z punktem końcowym obejmującym całkowite przeżycie od określonego czasu, zgony lub zgony z określonej przyczyny.

A3 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym obejmującym jakość życia, który jest dobrze zbadany, istotny klinicznie i dokładnie oceniony;

B1 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub nie) z punktem końcowym obejmującym przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby lub różnice w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby;

B2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym EFS, DFS, PFS lub dokładnie ocenioną jakością życia;

B3 – RCT (z podwójnie ślełą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie dotyczącą guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3;

B4 – Nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, obejmującym OS w określonym czasie, zgony, zgony z określonej przyczyny, dokładnie ocenioną jakością życia, EFS, DFS, PFS lub różnice w odpowiedzi guza

C1 – Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami z punktem końcowym obejmującym całkowite przeżycie od określonego czasu, zgony, zgony z określonej przyczyny lub dokładnie ocenionej jakości życia;

C2 – Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami z punktem końcowym obejmującym przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby lub różnice w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby;

C3 – Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi guza lub pomiar jakości życia, który nie osiąga poziomu wiarygodności opisanego w A3;

D – Anegdotyczne doświadczenie lub opinia eksperta.

#### DGHO 2024

Brak informacji na temat poziomu rekomendacji lub siły zalecenia

#### 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.

### 3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Obecnie w Polsce, chorzy z nawrotowym lub opornym DLBCL mają możliwość leczenia finansowanymi terapiami, wchodzącymi w skład określonych wytycznymi schematów leczenia w ramach:

- katalogu chemioterapii C, w tym we wskazaniu:
  - C83 (ICD-10: chłoniaki niezarnicze rozlane);
  - C83.3 (ICD-10: chłoniaki niezarnicze rozlane wielokomórkowe);
- wykazu A;
- Programu Lekowego B.12.FM<sup>5</sup>.

Dodatkowo, finansowanie niektórych opcji terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych, takich jak mitoksantron oraz prokarbazyna dostępne są w Polsce jedynie w ramach importu docelowego.

W tabelach poniżej przedstawiono analizę sposobu finansowania opcji terapeutycznych, które mogą być potencjalnie stosowane we wnioskowanej populacji z uwzględnieniem m.in. schematów CT/CIT, terapii CAR-T oraz nowoczesnych terapii celowanych.

Tabela 9.

Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu chemioterapii C oraz wykazu A w Polsce

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	Z	OD	ICD-10
Rytuksymab	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
DHA + platyna ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83
	deksametazon	A	ryczałt	nowotwory złośliwe
	cisplatyna/karboplatyna	C.11/C.6	bezpłatny	C83.3/C83
ICE ± rytuksymab	ifosfamid	C.31	bezpłatny	C83.3
	karboplatyna	C.6	bezpłatny	C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
GDP ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	deksametazon	A	ryczałt	nowotwory złośliwe
	cisplatyna	C.11	bezpłatny	C83.3
ESHAP ± rytuksymab	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	metyloprednizolon	A	ryczałt	leczenie paliatywne białaczek i chłoniaków u dorosłych

<sup>5</sup> Praktyka kliniczna leczenia chłoniaków B-komórkowych w Polsce jest definiowana zapisami Programu lekowego B.12, który składa się z trzech części:

- Część I: leczenie chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82)
- Część II: leczenie chłoniaków złośliwych (ICD-10: C83, C85)
- Część III: leczenie DLBCL (ICD-10: C83.3).

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	Z	OD	ICD-10
	cytarabina	C.14	bezpłatny	C83.3
	cisplatyna	C.11	bezpłatny	C83.3
GemOx ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	oksalipiatyna	C.46.b	bezpłatny	C83.3
MINE ± rytuksymab	mesna	C.0.08	bezpłatny	środek uroprofilaktyczny po podaniu ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid
	ifosfamid	C.31	bezpłatny	C83.3
	mitoksantron	**	**	**
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
CEOP ± rytuksymab	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	winkrystyna	C.61	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
DA-EPOCH ± rytuksymab	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	winkrystyna	C.61	bezpłatny	C83.3
	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	doksorubicyna	C.21.b, C.20	bezpłatny	C83.3
bendamustyna ± rytuksymab	bendamustyna	C.67	bezpłatny	C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9*
lenalidomid ± rytuksymab	lenalidomid	C.84.d	bezpłatny	C83
GemVin ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	winorelbina	brak finansowania		
CEPP ± rytuksymab	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	prokarbazyna	**	**	**
	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
brentuksymab wedotyny	brentuksymab wedotyny	brak finansowania		
ibrutynib	ibrutynib	brak finansowania		

Z=Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ]

ODP=Poziom odpłatności

ICD-10 - wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

\*w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia nie wyszczególniono kodu C83.3 dotyczącego DLBCL, ale zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM bendamustyna jest stosowana jako składowa terapii u chorych z DLBCL. Ponadto jej stosowanie było również rozliczane dla skojarzonego schematu bendamustyna + rytuksymab według danych NFZ:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/045/AWA/45\\_AWA\\_OT.4231.8.2021\\_Polivy\\_14.05.2021\\_BIP\\_REO\\_PTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REO_PTR.pdf)

\*\*Finansowanie w ramach Katalogu refundowanych substancji czynnych – Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 77/2023/DGL - Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium R

**Tabela 10.**
**Analiza sposobu finansowania terapii nowoczesnych CAR-T, terapii celowanych i piksantronu w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarnicze rozlane, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w Polsce**

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	Z	ODP	ICD-10
CART T-cel <sup>6</sup>	akcykabtagen cyloleucel	B.12.FM	bezpłatny	C83
	lizokabtagen maraleucel	brak finansowania		
	tisagenlecleucel	B.12.FM	bezpłatny	C83
Pola-BR ± rytuksymab ± bendamustyna	polatuzumab wedotyny <sup>^</sup>	B.12.FM	bezpłatny	C83
	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
	bendamustyna	C.67	bezpłatny	C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9*
tafasytamab + lenalidomid	tafasytamab	B.12.FM	bezpłatny	C83
	lenalidomid	C.84.d	bezpłatny	C83
lonkastuksymab tezyryna	lonkastuksymab tezyryna	brak finansowania		
selineksor	selineksor	brak finansowania		
glofitamab	glofitamab	brak finansowania		
piksantron	piksantron	B.12.FM	bezpłatny	C83

Z=Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia [Obwieszczenie MZ]

ODP=Poziom odpłatności

ICD-10 - wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

\*w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia nie wyszczególniono kodu C83.3 dotyczącego DLBCL, ale zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM bendamustyna jest stosowana jako składowa terapii u chorych z DLBCL. Ponadto jej stosowanie było również rozliczane dla skojarzonego schematu bendamustyna + rytuksymab według danych NFZ:

[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/045/AWA/45\\_AWA\\_OT.4231.8.2021\\_Polivy\\_14.05.2021\\_BIP\\_REO\\_PTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REO_PTR.pdf)
<sup>^</sup>polatuzumab wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM jest również finansowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w I linii leczenia DLBCL

<sup>6</sup> Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T

### 3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu określenia polskiej praktyki klinicznej, w tym m.in. potencjalnych komparatorów dla epkorytamabu przeprowadzono wywiad wśród ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią ekspertów w 3. i kolejnych liniach leczenia R/R DLBCL w Polsce stosuje się następujące terapie:

- CAR-T;
- Pola-BR;
- Tafa-len;
- Chemo+R/Chemo.

Tabela 11.

Terapie stosowane w 3L+	
Pola-BR	
CAR-T	
Tafa-len	
Chemo + R (CIT)	
Chemo (CT)	

Tabela 12.

Terapie stosowane w 3L+	
CAR-T	Axi-cel
	Tisa-cel
Chemo+R (CIT)	R-GemOx
	R-DHAP
	R-ICE
	Lenalidomid + R
Chemo (CT)	DHAP
	ICE
	GDP

### 3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

U znacznego odsetka chorych na DLBCL następuje nawrót choroby po terapii 2. linii, przy czym około 30% chorych otrzymuje leczenie 3. linii [Kanas 2022]. U takich chorych rokowanie szybko się pogarsza, a mediana przeżycia całkowitego jest na ogół krótsza niż 12 miesięcy [Crump 2017, Epperla 2019, Ayers 2020, Ip 2022]. Nie istnieje jasno zdefiniowany standard opieki w leczeniu chorych na  $\geq 3$ . linii leczenia. Opcje leczenia obejmują m.in. terapię CAR-T, CIT, terapie celowane (w tym Pola-BR i Tafa+Len) oraz leki dostępne w ramach badania klinicznego [NCCN 2024]. Terapia CAR-T i terapie celowane coraz częściej zastępują chemioimmunoterapię w leczeniu  $\geq 3$ . linii, jednak towarzyszą im istotne ograniczenia związane z kwalifikacją do leczenia i dostępem, a także niewystarczającymi efektami klinicznymi uzyskiwanymi u chorych.

Zgłaszane wyniki **terapii CAR-T** są lepsze od wyników terapii systemowych w przypadku chorych otrzymujących leczenie dożylnie. Chociaż terapie CAR-T są zatwierdzone do stosowania w leczeniu 3. linii, tylko niewielka część chorych kwalifikuje się do tego typu terapii. Należy zauważyć, że znaczny odsetek chorych, u których planuje się leczenie na ogół nie podejmuje terapii CAR-T (np. 25-30% na podstawie dwóch badań obserwacyjnych), głównie z powodu braku kwalifikacji do terapii oraz długiego czasu oczekiwania na leczenie, co w wielu przypadkach skutkuje wystąpieniem progresji choroby [Spanjaart 2022, AIFA 2020]. Przedstawia to wykorzystujący kryteria kwalifikacyjne z badania *ZUMA-1* retrospektywny



przeгляд, w którym 58% chorych nie spełniało kryteriów kwalifikacji do leczenia CAR-T najczęściej ze względu na konieczność zastosowania natychmiastowej terapii, zły stan sprawności i zajęcie OUN [Smith 2019]. Ponadto, pomimo podjętych wysiłków mających na celu skrócenie czasu produkcji leku, mediana czasu oczekiwania na otrzymanie terapii CAR-T wynosi 63 dni (zakres: 33; 131), a w rzeczywistości w niektórych przypadkach chorzy czekają nawet do 250 dni. Jest to spowodowane wyzwaniem logistycznym i możliwościami produkcyjnymi [AIFA 2020]. W tym czasie u znacznej części chorych dochodzi do progresji choroby, co powoduje brak kwalifikacji do terapii CAR-T. Ponadto, pomimo potencjału leczniczego terapii CAR-T, znaczny odsetek chorych doświadcza niepowodzenia terapii i wymaga kontynuacji leczenia w czasie 12 miesięcy. Retrospektywna analiza chorych na DLBCL wykazała, że ryzyko otrzymania kolejnej terapii po 6 miesiącach od leczenia CAR-T wyniosło 36%, natomiast po 12 miesiącach wyniosło 48%. W analizie francuskiego rejestru chorych u 43,3% nastąpił nawrót / progresja choroby po leczeniu CAR-T przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 7,9 miesiąca [Jalbert 2022, Di Blassi 2022].

#### Reasumując, stosowanie CAR-T jest ograniczone ze względu na:

- ściśle zdefiniowane kryteria kwalifikacji, które określają m.in. stan sprawności, funkcjonowanie narządów (w tym wątroby, nerek), czy dozwolone wcześniej leczenie;
- możliwości produkcyjne, które powodują że czas oczekiwania na lek może wynosić u niektórych chorych nawet 250 dni;
- progresję choroby w czasie oczekiwania na dostępność leku, która może wykluczać chorych z leczenia;
- niewielką liczbę ośrodków w Polsce, w których podawana jest terapia CAR-T. Program lekowy B.12 jest realizowany przez 63 ośrodki, przy czym w Polsce działa jedynie 10 certyfikowanych ośrodków, w których może być podawana terapia CAR-T [Opinie ekspertów, Rynek Zdrowia 2023].

W ostatnich latach dostępne stały się także **terapię celowane**, jednak nie były one badane wyłącznie w leczeniu 3. linii, a zarówno Pola-BR, jak i lonkastuksymab tezyryny są dopuszczone do stosowania w terapii  $\geq 2$ . linii [Genentech Polivy 2023, ACD 2021]. Jest zatem mało prawdopodobne, aby zgłaszane dane obiektywnie odzwierciedlały wyniki które można osiągnąć w leczeniu  $\geq 3$ . linii, szczególnie u chorych, u których doszło do nawrotu choroby po terapii CAR-T lub innymi terapiami celowanymi.

Większość opcji leczenia 3. linii wiąże się z występowaniem częstych i poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym zespołu uwalniania cytokin (CRS), neurotoksyczności i toksyczności hematologicznej. Wyniki kilku badań rzeczywistej praktyki klinicznej pokazują, że terapię CAR-T wiążą się z wystąpieniem CRS u nawet 91% chorych (stopień nasilenia  $\geq 3$ ., u 0–13% chorych) i zespołu neurotoksyczności związanego z komórkami efektorowymi immunologicznymi

(ICANS) u nawet 69% chorych (stopień nasilenia  $\geq 3$ . u 1–31% chorych) [Spanjaart 2022, Iacoboni 2021, Nastoupil 2020, Jacobson 2022]. Zdarzenia związane z CRS i neurotoksycznością wymagają określonych działań, w tym zastosowania kortykosteroidów i tocilizumabu, a w ciężkich przypadkach choroby mogą wymagać wspomaganie respiratora lub ciągłej hemodializy [FDA Yescarta 2022]. Do najczęstszych AE o stopniu nasilenia  $\geq 3$ . związanymi ze stosowaniem Pola-BR i Tafa+Len, należały odpowiednio neutropenia (46% i 48% chorych), trombocytopenia (41% i 17% chorych) i niedokrwistość (28% i 7% chorych), podczas gdy częstość przerwania leczenia z powodu AE wynosiła 15% i 12% w badaniach fazy 2. [Salles 2020, Duell 2021, Sehn 2022] Ponadto wyniki badania *Sehn 2022* wskazują, iż u 44% chorych otrzymujących Pola-BR wystąpiła neuropatia obwodowa [Sehn 2022].

Większość dostępnych opcji terapii 3. linii wymaga infuzji dożyłnej charakteryzującej się długim czasem podawania leku, co może stanowić znaczne obciążenie dla chorych [Genentech Polivy 2020, Morphosys Monjuvi 2021, ACD 2021]. Terapia Pola-BR wymaga podawania przez 90 minut w przypadku pierwszego wlewu i 30 minut w przypadku kolejnych wlewów (podawanych co 21 dni przez 6 cykli leczenia). Z kolei pierwszą dawkę Tafa podaje się przez 180 minut, a kolejne wlewy podaje się przez 90–120 minut (tygodniowo w cyklach 1–4, a następnie co dwa tygodnie) [EMA EPAR Polivy, ChPL Minjuvi®]. Terapia CAR-T podawana jest jako pojedynczy wlew przez 30–60 minut i wymaga od chorych codziennych wizyt w szpitalu przez co najmniej 10 dni. Konieczność częstych i długich wizyt w szpitalu związanych z podaniem leku może niekorzystnie wpływać na jakość życia chorych i stanowi znaczące obciążenie dla wykorzystania zasobów w systemie ochrony zdrowia. Ponadto liczne badania wykazały, że chorzy preferują iniekcje podskórne w porównaniu z dożylnymi, zarówno w leczeniu DLBCL, jak i innych nowotworów. [Rummel 2017, Anderson 2019].

**W świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba łatwego dostępu do opcji terapeutycznej, która byłaby skuteczna i dobrze tolerowana przez wszystkich chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B w leczeniu  $\geq 3$  linii. Istnieje potrzeba opracowania skutecznej opcji leczenia, która opóźni postęp choroby, przedłuży remisję oraz przeżycie chorych.**

**Epkorytamab** jest pierwszym w swojej klasie lekiem o ustalonej dawce, który może być podawany w warunkach ambulatoryjnych w formie iniekcji podskórnej [ChPL Tepkinly®]. Jako leczenie długoterminowe, epkorytamab jest podawany co tydzień, co dwa tygodnie, a docelowo raz w miesiącu, co czyni go atrakcyjną i wygodną alternatywą w stosunku do innych terapii, a ponadto nie wymaga przygotowania i długiego czasu oczekiwania. Zastosowanie „dostępnej od ręki” terapii pozwala na uniknięcie trudności logistycznych i skutków opóźnień w rozpoczęciu leczenia obserwowanych w przypadku terapii CAR-T, dzięki czemu jest ona dostępna dla większej liczby chorych. Ponadto, epkorytamab charakteryzuje się korzystnym

---

profilem bezpieczeństwa i udowodnioną skutecznością [Thieblemont 2022]. Epkorytamab jako terapia o korzystnym profilu bezpieczeństwa zmniejsza potrzebę przeprowadzania starannej selekcji chorych, ścisłego monitorowania po zastosowaniu leczenia oraz zmniejsza potrzebę stosowania kosztownych terapii wspomagających.

---

## 4. Interwencja – epkorytamab

Produkt leczniczy Tepkinly® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25.09.2023 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie.

Produkt leczniczy Tepkinly® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dwóch wielkościach dawki. Fiolka Tepkinly 4 mg/0,8 ml o pojemności 0,8 ml zawiera 4 mg epkorytamabu w stężeniu 5 mg/ml i służy do rozpoczynania leczenia (pierwsze dwie dawki). Fiolka Tepkinly 48 mg/0,8 ml o pojemności 0,8 ml zawiera 48 mg epkorytamabu w stężeniu 60 mg/ml i podaje się ją począwszy od trzeciego tygodnia Cyklu 1. terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 13.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Tepkinly®**

<b>Kod ATC<sup>7</sup></b>	L01FX27																												
<b>Działanie leku</b>	<p>Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych z ekspresją CD20 i endogennych limfocytów T z ekspresją CD3 przez lek, co indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek z ekspresją CD20 za pośrednictwem limfocytów T.</p> <p>Region Fc epkorytamabu jest wyciszony, aby zapobiec niezależnym od celu mechanizmom efektorowym układu odpornościowego, takim jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciała, cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciała.</p>																												
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Tepkinly® wskazany jest do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach leczenia ogólnoustrojowego. Epkorytamab ma status leku sierociego.																												
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<p>Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania podskórnego. Lek należy stosować w 28-dniowych cyklach zgodnie z następującym schematem:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Schemat dawkowania</th> <th>Cykl leczenia</th> <th>Dzień</th> <th>Dawka epkorytamabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Co tydzień</td> <td rowspan="4">Cykl 1</td> <td>1</td> <td>0,16 mg (dawka początkowa)</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>0,8 mg (dawka pośrednia)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>48 mg (pierwsza pełna dawka)</td> </tr> <tr> <td>22</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co tydzień</td> <td>Cykle 2-3</td> <td>1, 8, 15, 22</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co 2 tygodnie</td> <td>Cykle 4-9</td> <td>1, 15</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co 4 tygodnie</td> <td>Cykle ≥10</td> <td>1</td> <td>48 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>			Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu	Co tydzień	Cykl 1	1	0,16 mg (dawka początkowa)	8	0,8 mg (dawka pośrednia)	15	48 mg (pierwsza pełna dawka)	22	48 mg	Co tydzień	Cykle 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg	Co 2 tygodnie	Cykle 4-9	1, 15	48 mg	Co 4 tygodnie	Cykle ≥10	1	48 mg
Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu																										
Co tydzień	Cykl 1	1	0,16 mg (dawka początkowa)																										
		8	0,8 mg (dawka pośrednia)																										
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)																										
		22	48 mg																										
Co tydzień	Cykle 2-3	1, 8, 15, 22	48 mg																										
Co 2 tygodnie	Cykle 4-9	1, 15	48 mg																										
Co 4 tygodnie	Cykle ≥10	1	48 mg																										

<sup>7</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p><i>Pominięcie lub opóźnienie dawki</i></p> <p>Należy ponownie rozpocząć podawanie epkorytamabu zgodnie z zasadami opisanymi dla cyklu 1. (ze stopniowym zwiększaniem dawki i profilaktyką CRS) w następujących sytuacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Jeśli między dawką początkową (0,16 mg) a dawką pośrednią (0,8 mg) upłynęło więcej niż 8 dni, lub</li> <li>•Jeśli między dawką pośrednią (0,8 mg) a pierwszą pełną dawką (48 mg) upłynęło więcej niż 14 dni, lub</li> <li>•Jeśli między podaniem pełnych dawek (48 mg) upłynęło więcej niż 6 tygodni.</li> </ul> <p>Po ponownym podaniu epkorytamabu zgodnie z zasadami dla cyklu 1. chory powinien wznowić leczenie w dniu 1. następnego zaplanowanego cyklu leczenia (po cyklu, w którym przyjęto dawkę z opóźnieniem).</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Produkt leczniczy Tepkinly® jest przeznaczony do podania podskórnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w dolną część brzucha lub udo. Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia z lewej na prawą stronę lub odwrotnie, zwłaszcza podczas cotygodniowego schematu podawania (tj. cykli 1.-3.).</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Refundacja w ramach Programu Lekowego B.12.FM (<i>Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe</i> (ICD-10: C82, C83, C85))</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Tepkinly® może być podawany wyłącznie pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia wykwalifikowanego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowej.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><i>Zespół uwalniania cytokin (CRS)</i></p> <p>U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół uwalniania cytokin (CRS), który może zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. Najczęstsze symptomy i objawy CRS obejmują gorączkę, niedociśnienie i niedotlenienie oraz rzadziej dreszcze, tachykardię, ból głowy i duszność. Większość zdarzeń CRS wystąpiła w 1. cyklu leczenia i była związana z przyjęciem pierwszej pełnej dawki epkorytamabu. Należy podawać profilaktycznie kortykosteroidy w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia CRS.</p> <p><i>Zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS)</i></p> <p>U chorych otrzymujących epkorytamab wystąpił zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), w tym zdarzenie śmiertelne. ICANS może objawiać się afazją, zmienionym poziomem świadomości, upośledzeniem zdolności poznawczych, osłabieniem ruchowym, drgawkami i obrzękiem mózgu. Większość przypadków ICANS wystąpiła w czasie 1. cyklu leczenia epkorytamabem, jednak niektóre wystąpiły z opóźnionym początkiem.</p> <p><i>Ciężkie zakażenia</i></p> <p>Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. W badaniach klinicznych u chorych leczonych epkorytamabem obserwowano ciężkie lub śmiertelne zakażenia. Należy unikać podawania epkorytamabu chorym z klinicznie istotnymi i aktywnymi zakażeniami systemowymi.</p> <p><i>Zespół rozpadu guza (TLS)</i></p> <p>U chorych otrzymujących EPCO zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza. Chorym ze zwiększonym ryzykiem TLS zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego.</p> <p><i>Zaostrzenie objawów nowotworu</i></p> <p>U chorych leczonych EPCO zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu. Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Zgodnie z mechanizmem działania EPCO, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc w obrębie guza po podaniu EPCO.</p> <p>Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i</p>

	<p>zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u chorych z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu.</p> <p><i>Choroba z utratą ekspresji CD20</i></p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z DLBCL z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych produktem leczniczym Tepkinly® i jest możliwe, że chorzy z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z chorymi z DLBCL z pozytywną ekspresją CD20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Tepkinly® chorych z DLBCL z utratą ekspresji CD20.</p> <p><u>Immunizacja</u></p> <p>W czasie leczenia epkorytamabem nie należy podawać żywych i/lub żywych atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem chorych, którzy otrzymali żywe szczepionki.</p> <p><i>Wpływ na płodność, ciążę i laktację</i></p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia epkorytamabem należy zweryfikować obecność ciąży u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p>Ze względu na mechanizm działania, epkorytamab podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię B-komórkową i zmiany w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania epkorytamabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu epkorytamabu na reprodukcję. Przeciwciała IgG1, takie jak epkorytamab, mogą przedostawać się do łożyska, powodując narażenie płodu. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu. Epkorytamab nie jest zalecany w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.</p> <p>Nie wiadomo, czy epkorytamab jest wydzielany do mleka ludzkiego lub ma wpływ na wytwarzanie mleka. Ponieważ wiadomo, że IgG są obecne w mleku, ekspozycja noworodka na epkorytamab może wystąpić w czasie karmienia piersią. Należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia epkorytamabem i przez co najmniej 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki.</p> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności z zastosowaniem epkorytamabu. Wpływ epkorytamabu na płodność mężczyzn i kobiet jest nieznan.</p> <p><i>Substancje pomocnicze o znanym działaniu</i></p> <p>Produkt leczniczy Tepkinly® zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiolece, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. Zawiera on ponadto 21,9 mg sorbitolu w każdej fiolece, co odpowiada 27,33 mg/ml.</p> <p><i>Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn</i></p> <p>Epkorytamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS, chorym należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie takich czynności, jeśli występują objawy).</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Tepkinly® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS po podaniu epkorytamabu. Chorzy powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15 dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia CRS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS należy rozpocząć leczenie podtrzymujące tocilizumabem i (lub) kortykosteroidami, w zależności od sytuacji. Należy poinformować chorych o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z CRS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku</p>

	<p>wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Postępowanie w przypadku wystąpienia CRS zależy od stopnia jego nasilenia i może wymagać tymczasowego opóźnienia podania epkorytamabu lub zakończenia leczenia.</p> <p>Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ICANS po podaniu epkorytamabu. Chorzy powinni być hospitalizowani przez 24 godziny po podaniu dawki 48 mg w 15. dniu cyklu 1. w celu monitorowania objawów przedmiotowych i podmiotowych wystąpienia ICANS. W momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS należy rozpocząć leczenie odpowiednio kortykosteroidami i lekami przeciwdrgawkowymi, które nie mają działania uspokajającego. Należy poinformować chorych o objawach przedmiotowych i podmiotowych związanych z ICANS oraz o możliwości wystąpienia tych zdarzeń z opóźnieniem. Należy poinformować chorych o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Należy opóźnić lub zakończyć leczenie epkorytamabem zgodnie z zaleceniami. Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu rozpadu guza (TLS), zwłaszcza tych z dużą masą guza lub szybko proliferującymi guzami oraz z zaburzeniami czynności nerek. Chorych należy monitorować pod kątem wyników badań biochemicznych krwi, a nieprawidłowości należy szybko leczyć.</p> <p>Chorzy leczeni EPCO powinni być monitorowani i oceniani pod kątem zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.</p> <p>Chorzy powinni być monitorowani pod kątem oznak i objawów zakażenia przed i po podaniu epkorytamabu oraz odpowiednio leczeni. W przypadku gorączki neutropenicznej chorzy powinni być oceniani pod kątem zakażenia i leczenia antybiotykami, płynami i inną opieką wspomagającą, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.</p> <p>Przejściowe podwyższenie stężenia niektórych cytokin prozapalnych przez epkorytamab może hamować aktywność enzymów CYP450. Po rozpoczęciu leczenia epkorytamabem u chorych stosujących leki o wąskim indeksie terapeutycznym, które są metabolizowane przez CYP450 należy rozważyć monitorowanie terapeutyczne.</p> <p>W przypadku przedawkowania należy monitorować chorego pod kątem symptomów lub objawów zdarzeń niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące.</p> <p>Ważne jest zgłaszanie podejrzewanych zdarzeń niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego Tepkinly® do obrotu. Umożliwi ono ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Tepkinly®. Pracownicy ochrony zdrowia proszeni są o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych zdarzeń niepożądanych za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Tepkinly® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania epkorytamabu

### 4.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji<sup>8</sup> badanej wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz 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/>.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania epkorytamabu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono natomiast 2 rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Tepkinly® we wnioskowanym wskazaniu wydane przez NICE i HAS.

Agencja NICE wydała pozytywną warunkową rekomendację dotyczącą finansowania epkorytamabu. Epkorytamab jest zalecany do stosowania w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego, pod warunkiem, że:

- chorzy otrzymywali polatuzumab wedotyny (Pola), lub występują przeciwwskazania lub brak tolerancji na Pola, oraz;
- podmiot odpowiedzialny dostarcza epkorytamab w ramach umowy handlowej.

---

<sup>8</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych



Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania epkorytamabu w populacji zawężonej względem wskazania rejestracyjnego. Agencja HAS rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie terapią CAR-T nie powiodło się lub chorzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

**Tabela 14.**  
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
NICE 2024	Pozytywna warunkowa	<p>Agencja NICE rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia systemowego, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy otrzymywali polatuzumab wedotyny (Pola) lub jeśli występują przeciwwskazania / brak tolerancji na Pola, oraz;</li> <li>• podmiot odpowiedzialny dostarcza epkorytamab w ramach umowy handlowej.</li> </ul> <p>W dokumencie NICE wskazano, że standardowe postępowanie u chorych na DLBCL po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach to chemioimmunoterapia (CIT) oparta na rytuksymabie, Pola podawanym w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (Pola-BR) lub terapia aksykabtagenem cyloleucelu. Chorzy, leczeni uprzednio Pola, otrzymują CIT opartą na rytuksymabie lub aksykabtagenem cyloleucelu.</p> <p>W dokumencie NICE zwrócono uwagę, że w badaniu klinicznym nie porównywano bezpośrednio epkorytamabu ze standardowym leczeniem. Wyniki pośredniego porównania sugerują jednak, że przeżycie u chorych leczonych epkorytamabem jest dłuższe niż u chorych leczonych CIT opartą na rytuksymabie, chociaż wyniki są niepewne.</p> <p>Analitycy NICE zwrócili uwagę, że na podstawie porównań pośrednich nie można jednoznacznie stwierdzić czy czas przeżycia całkowitego lub czas przeżycia wolnego od progresji choroby jest dłuższy u chorych leczonych epkorytamabem w porównaniu z Pola-BR i aksykabtagenem cyloleucelu.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że w oparciu o wyniki porównania epkorytamabu z CIT opartą na rytuksymabie i aksykabtagenem cyloleucelu, najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności zawierają się w dopuszczalnym zakresie wykorzystania zasobów publicznych NHS. Ze względu na podobną skuteczność kliniczną uwzględniono jedynie różnicę w kosztach pomiędzy epkorytamabem i Pola-BR. W związku z tym iż wykazano, że epkorytamab jest droższy od Pola-BR, epkorytamab jest zalecany, wyłącznie u chorych leczonych uprzednio Pola-BR lub u chorych z przeciwwskazaniem lub brakiem tolerancji na Pola-BR.</p> <p>Komitet NICE zauważył równocześnie, że Pola w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizolonem (Pola-R-CHP) może być obecnie stosowany u chorych z uprzednio nieleczonym DLBCL. Wzrosło zatem jego zastosowanie na wcześniejszych etapach leczenia, co prawdopodobnie doprowadzi do ograniczenia</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		<p>stosowania Pola w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem na późniejszych etapach leczenia. Eksperti kliniczni szacują, że do lutego 2025 r. mniej niż 5% chorych będzie otrzymywało Pola-BR jako leczenie 3. linii. Co więcej podkreślono, że często unika się bendamustyny, ponieważ może ona w późniejszym okresie zmniejszyć skuteczność terapii CAR-T.</p>
HAS 2024	Pozytywna	<p>Agencja HAS rekomenduje finansowanie epkorytamabu jako opcji terapeutycznej stosowanej w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia systemowego, w przypadku gdy wcześniejsze leczenie terapią CAR-T nie powiodło się lub chorzy nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p>Agencja HAS uznała, że produkt leczniczy Tepkinly® we francuskiej praktyce klinicznej nie stanowi opcji terapeutycznej w podgrupie chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia systemowego, którzy kwalifikują się do leczenia terapią CAR-T.</p> <p>Francuska Rada Przejrzystości określiła, że rzeczywista korzyść (SMR) ze stosowania produktu leczniczego Tepkinly® jest istotna.</p> <p>Komisja wskazała, że ze względu na ograniczenia dostępnych danych oraz w oczekiwaniu na wyniki badania III fazy EPCORE DLBCL-1, poprawa rzeczywistych korzyści (tj. ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierząca kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej) dla produktu leczniczego Tepkinly® została określona jako ASMR V (brak postępu klinicznego). Równocześnie Komisja uważa, że zaproponowany plan rozwoju produktu leczniczego Tepkinly® prawdopodobnie zapewni dane umożliwiające aktualizację jej oceny.</p>

## 5. Komparatory

### 5.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

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] 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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [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.

Epkorytamab jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego. **Oznacza to, że zarejestrowane wskazanie obejmuje chorych w 3L+ linii leczenia.**

W celu określenia polskiej praktyki klinicznej, w tym m.in. potencjalnych komparatorów dla epkorytamabu, przeprowadzono wywiad wśród ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią ekspertów w 3. i kolejnych liniach leczenia R/R DLBCL w Polsce stosuje się następujące terapie:

- CAR-T;
- Pola-BR;
- Tafa-len;
- CIT/CT.



Tabela 15.

Terapie stosowane w 3L+	
Pola-BR	
CAR-T	
Tafa-len	
Chemo + R (CIT)	
Chemo (CT)	

Tabela 16.

Terapie stosowane w 3L+	
CAR-T	Axi-cel
	Tisa-cel
Chemo+R (CIT)	R-GemOx
	R-DHAP
	R-ICE
	Lenalidomid + R
Chemo (CT)	DHAP
	ICE
	GDP

Obecnie, terapie CAR-T oraz terapie celowane (Pola-BR, Tafa-len) są finansowane są w ramach Programu Lekowego B.12.FM (*Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe* (ICD-10: C82, C83, C85). Finansowanie terapii CIT/CT odbywa się w ramach katalogu C (C83.3/83) i A (nowotwory

---

złośliwe). Szczegółowe informacje odnośnie finansowania wyżej wymienionych terapii wraz z podaniem poziomu odpłatności znajdują się w rozdziale 3.7.2.

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- **terapię CAR-T:**
  - aksykabtagen cyloleucel;
  - tisagenlecleucel;
- **terapię celowane:**
  - polatuzumab wedotyny w skojarzeniu w bendamustyną i rytuksymabem;
  - tafasytamab w skojarzeniu w lenalidomidem;
- **CIT/CT:**
  - R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab;
  - R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab;
  - R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;
  - Lenalidomid + rytuksymab;
  - DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna;
  - ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
  - GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).

Informacje odnośnie szczegółowej charakterystyki omawianych komparatorów na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych* znajdują się w poniższym rozdziale.

---

## 5.2. Charakterystyka komparatorów

Tabela 17.  
Charakterystyka komparatorów na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*

Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
CAR-T				
Aksykabtagen cyloleucel (Yescarta®)	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX70	Genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążą się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19.	<p>Działania niepożądane przedstawiono dla DLBCL, który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii chemioimmunoterapii lub jest na nią oporny.</p> <p>Do najpoważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (92%), encefalopatia (49%) oraz zakażenia (45%).</p> <p>Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 54% chorych. Do najczęstszych działań niepożądanych (≥ 5%) należały: CRS (17%), encefalopatia (16%), zakażenia nieswoistymi patogenami (8%), gorączka (6%) oraz zakażenie wirusowe (5%).</p> <p>Najczęściej występujące (≥ 5%) niehematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: encefalopatię (19%), zakażenia nieswoistymi patogenami (8%), CRS (6%) oraz zakażenie bakteryjne (5%). Najczęściej występujące hematologiczne działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego obejmowały: limfopenię (99%), leukopenię (95%), neutropenię (94%), niedokrwistość (41%) oraz małopłytkowość (26%).</p>	<p>Produkt leczniczy Yescarta® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego.</p> <p>Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającej dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi <math>2 \times 10^6</math> żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od <math>1 \times 10^6</math> do <math>2 \times 10^6</math> komórek/kg masy ciała) z maksymalnie <math>2 \times 10^8</math> żywotnych limfocytów CAR-T dla chorych o masie ciała <math>\geq 100</math> kg.</p> <p>Produkt leczniczy Yescarta® jest podawany drogą infuzji dożylniej.</p>

Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL04	Tisagenlecleucel – autologiczna, immunokomórkowa terapia p-nowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T chorego za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy, w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta.	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (niehematologicznymi) u chorych na DLBCL były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%). Najczęstszymi hematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%).	<u>Dawka stosowana u dorosłych chorych na DLBCL i FL</u> dawka mieści się w zakresie od 0,6 do 6 x10 <sup>8</sup> żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).
<b>Terapie celowane</b>				
Tafasytamab (Minjuvi®)	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX12	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B.	Najczęstsze działania niepożądane to: zakażenia (73%), neutropenia (51%), astenia (38%), niedokrwistość (36%), biegunka (36%), trombocytopenia (31%), kaszel (26%), obrzęk obwodowy (24%), gorączka (24%), zmniejszenie łaknienia (22%). Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia (26%), w tym zapalenie płuc (7%), i gorączka neutropeniczna (6%).	Zalecana dawka leku to 12 mg/kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: • cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu; • cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; • od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni.
Polatuzumab wedotyny (Polivy®)	Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX14	Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B.	Do bardzo często występujących działań niepożądanych należały: zapalenie płuca, zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, neuropatia obwodowa, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony	<u>DLBCL, chorzy z chorobą nawrotową lub oporną:</u> zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.

Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
			śluzowej, ból brzucha, łysienie, gorączka, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała, reakcja związana z infuzją.	
<b>Bendamustyna</b>				
Bendamustyna (Bendamustine Accord <sup>®</sup> )	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące Kod ATC: L01A A09	Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie p-nowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.	Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (trombocytopenia, leukopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). U chorych, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.
<b>Składowe schematów CIT/CT</b>				
Cisplatyna (Cisplatin Accord <sup>®</sup> )	Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, Kod ATC: L01XA01	Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i RNA.	Najczęściej zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka. U około jednej trzeciej chorych po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się.	W monoterapii, zalecane są dwa schematy dawkowania: • pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m <sup>2</sup> pc. co 3 do 4 tyg.; • 15 do 20 mg/m <sup>2</sup> pc. na dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tyg. Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m <sup>2</sup> lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.
Cytarabina	Antymetabolity (analogi pirymidyn),	Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym	Działania niepożądane cytarabiny są zależne od dawki. Do najczęstszych należą objawy ze	Leczenie dorosłych



Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
(Alexan <sup>®</sup> )	Kod ATC: L01BC01	działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.	strony przewodu pokarmowego, cytarabina wywiera także toksyczne działanie na szpik kostny (mielosupresja) oraz powoduje zaburzenia hematologiczne.	Przypadki te są zwykle leczone z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej według schematów, np. w schemacie PROMACE-CYTABOM cytarabina w dawce 300 mg/m <sup>2</sup> pc. na dobę jest stosowana 8. dnia cyklu leczenia.
Deksametazon (Demez <sup>®</sup> )	Glikokortykosteroidy Kod ATC: H02AB02	Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne jest spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy.	Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii. Częstość ich występowania jest nieznana. Obejmują zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia oka.	Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych: początkowo 8 – 16 mg na dobę; 4 – 12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii.
Etopozyd (Etopozyd Accord <sup>®</sup> )	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny kod ATC: L01C B01.	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony.	Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej ≥ 450 mg/m <sup>2</sup> pc., najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia (91%), neutropenia (88%), niedokrwistość (72%), trombocytopenia (23%), astenia (39%),	Zwykle od 50 do 100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tyg. w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.

Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
		Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników.	nudności i (lub) wymioty (37%), wypadanie włosów (33%) oraz dreszcze i (lub) gorączka (24%).	
Gemcytabina (Gemcitabinum Accord <sup>®</sup> )	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05	Gemcytabina jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu i trifosforanu. Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania difosforanu i trifosforanu. Difosforan hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów, wykorzystywanych w syntezie DNA.	Najczęściej nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i alkalicznej fosfatazy, białkomocz i krwimocz, duszność, uczuleniowa wysypka skórna i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem	Zwykle w dawce 1000 mg/m <sup>2</sup> pc, podawanej w 30 min. infuzji w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia.
Ifosfamid (Holoxan <sup>®</sup> )	Kod ATC: L 01 AA 06	Działanie urotoksyczne ifosfamid przypisuje się akroleinie. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamid polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodiesterowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego.	Do bardzo częstych działań niepożądanych należą: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, mielosupresja, encefalopatia, ospałość, nudności/wymioty, tęsknienie, hematuria, mikrohematuria, zaburzenia czynności nerek, strukturalne uszkodzenie nerek, zespół Fanconiego.	Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie dla każdego chorego. Dawki, czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników badań laboratoryjnych. Stężenie ifosfamid w gotowym do użycia roztworze nie może być większe niż 4%.
Karboplatyna (Carbomedac <sup>®</sup> )	Związki platyny, kod ATC: L01XA02	Karboplatyna jest lekiem p-nowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek.	Do bardzo częstych działań niepożądanych należą: trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia, wymioty, nudności, ból brzucha, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej	Zwykle 400 mg/m <sup>2</sup> pc. w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylną trwającej od 15 do 60 min.

Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
			we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badań czynnościowych wątroby, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi, zmniejszone stężenie magnezu we krwi.	
Lenalidomid (Lenalidomide Krka <sup>®</sup> )	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04	Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko kuliny 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.	Najczęściej obserwowane działania niepożądane u chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka i chłoniakiem grudkowym obejmowały m.in.: neutropenię, zatorowość płucną, biegunkę, niedokrwistość, gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc, leukopenię, zaparcia.	<u>Chłoniak z komórek płaszczka</u> : zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli <u>Chłoniak grudkowy</u> : zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia
Oksaliplatyna (Oxaliplatinum Accord <sup>®</sup> )	Pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny, kod ATC: L01XA 03	Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują na DNA. W wyniku tego powstają wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa).	Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji chorego. Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m <sup>2</sup> pc.
Rytuksymab (MabThera <sup>®</sup> )	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01X C02	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.	Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się:	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

Komparator <sup>^</sup>	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane <sup>^^</sup>	Dawkowanie i sposób przyjmowania <sup>**</sup>
		Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza);</li> <li>• zakażenia;</li> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe.</li> </ul> <p>Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wielogniskową.</p>	glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP.

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych*

\*\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania

<sup>^</sup>przedstawiono charakterystykę jednego, przykładowego produktu leczniczego, zawierającego substancję spełniającą kryteria komparatora dla analizowanej interwencji

<sup>^^</sup>przedstawiono tylko najczęściej występujące działania niepożądane

## 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 istotne 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 2020* leczenie chorych na DLBCL należy rozpocząć jak najszybciej od momentu rozpoznania. Z kolei u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia radykalnego, należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia [PTOK 2020].

W badaniach klinicznych, ocena efektywności klinicznej interwencji stosowanych w onkologii opiera się na dwóch głównych rodzajach punktów końcowych:

- zorientowane na chorego, tj. odnoszące się do stanu samopoczucia, zdrowia i przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych takie punkty końcowe obejmują OS, PFS oraz jakość życia. Te punkty końcowe odzwierciedlają bezpośrednie korzyści kliniczne dla chorego, które wynikają z zastosowania interwencji terapeutycznej;
- zorientowane na nowotwór, tj. obejmujące markery biologiczne, najczęściej biochemiczne lub histologiczne. Służą one do określenia odpowiedzi na interwencję terapeutyczną [Raport HTAR-HTAA 2020].

Do jednych z najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych w chorobach nowotworowych należy OS. OS jest uważany za najbardziej preferowany w ocenie onkologicznej punkt końcowy i jest często wykorzystywany w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018]. Metody analizy 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 – drugi najczęściej wykorzystywany punkt końcowy w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych – zdefiniowany 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].

Oprócz OS i PFS, do powszechnie stosowanych w chorobach onkologicznych punktów końcowych należą m.in. CR, przeżycie wolne od choroby (DFS), przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), ogólny odsetek odpowiedzi (ORR) oraz czas do progresji choroby (TTP) [FDA 2018, Raport HTAR-HTAA 2020].

Wiarygodna ocena OS wymaga dużej populacji chorych, a także długiego okresu obserwacji. W związku z powyższym, często wykorzystywane w ocenie klinicznej są również zastępcze punkty końcowe [Władysiuk 2014, Korn 2020, FDA 2018]. Spośród zastępczych punktów końcowych na uwagę zasługują powszechnie stosowane w onkologii surogaty przeżycia całkowitego (DFS, ORR) [Raport HTAR-HTAA 2020]. DFS może być również ważnym punktem końcowym w przypadku osiągnięcia przez duży odsetek chorych CR dzięki chemioterapii. DFS jest przydatnym punktem końcowym, gdy przeżycie chorych wydłuża się, co sprawia, że punkt końcowy w postaci OS staje się niepraktyczny [FDA 2018].

U chorych na chłoniaki obowiązują również ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie zdefiniowane przez Międzynarodową Grupę Roboczą w Lugano. W ocenie efektów leczenia rekomendowane jest badanie pozytonowej tomografii PET-TK lub TK (przy braku dostępności badania PET-TK). Na podstawie klasyfikacji Lugano każdego chorego należy zakwalifikować do jednej z grup: całkowita odpowiedź metaboliczna – dla PET-TK, całkowita odpowiedź – dla TK, częściowa odpowiedź (metaboliczna), brak odpowiedzi metabolicznej – dla PET-TK, stabilna choroba – dla TK, oraz progresywna choroba [PTOK 2020, Chojnacki 2016].

Ocena PET-TK opiera się na 5-punktowej skali, która mierzy wychwyty FDG (fluorodeoksyglukozy) w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia (tak zwane kryteria Deuille'a). W przypadku uzyskania wyniku od 1 do 3 punktów na zakończenie leczenia, mówi się o całkowitej remisji metabolicznej, co oznacza całkowitą remisję choroby, nawet jeśli występują masy resztkowe w badaniu TK. Zaleca się szczególną obserwację chorych z wyższym wychwytem FDG niż obserwowanym w śródpiersiu, aby wykryć ewentualną progresję choroby. Jeśli ocena po zakończonym leczeniu wykazuje obecność choroby resztkowej z wychwytem FDG o wartości 4 lub 5 punktów, uważa się to za niepowodzenie leczenia, nawet jeśli wychwyty są niższe niż na początkowym badaniu (częściowa odpowiedź metaboliczna). Brak zmian w wychwytych FDG wskazuje na brak odpowiedzi metabolicznej,

---

podczas gdy wzrost wychwytu lub pojawienie się nowych zmian w porównaniu do poprzedniego badania wskazuje na progresję metaboliczną choroby [Warzocha 2017].

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

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla epkorytamabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

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

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

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 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

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 umożliwi 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. Kierunek analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Tepkinly®, 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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia																										
<b>Podetap I – bazy główne</b>																												
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po <math>\geq 2</math> wcześniejszych liniach leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Oznacza to, że populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. I linia leczenia DLBCL.																										
<b>Interwencja</b>	<p>Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest wyłącznie do stosowania w formie iniekcji podskórnych i należy go stosować w 28 dniowych cyklach zgodnie ze schematem przedstawionym w <i>ChPL Tepkinly®</i>.</p> <table border="1" data-bbox="422 1124 1120 1550"> <thead> <tr> <th>Schemat dawkowania</th> <th>Cykl leczenia</th> <th>Dzień</th> <th>Dawka epkorytamabu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Co tydzień</td> <td rowspan="4">1</td> <td>1</td> <td>0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>48 mg (pierwsza pełna dawka)</td> </tr> <tr> <td>22</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co tydzień</td> <td>2-3</td> <td>1, 8, 15, 22</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co 2 tyg.</td> <td>4-9</td> <td>1, 15</td> <td>48 mg</td> </tr> <tr> <td>Co 4 tyg.</td> <td><math>\geq 10</math></td> <td>1</td> <td>48 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu	Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)	8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)	15	48 mg (pierwsza pełna dawka)	22	48 mg	Co tydzień	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg	Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg	Co 4 tyg.	$\geq 10$	1	48 mg	Inna niż wymieniona.
Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu																									
Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)																									
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)																									
		15	48 mg (pierwsza pełna dawka)																									
		22	48 mg																									
Co tydzień	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg																									
Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg																									
Co 4 tyg.	$\geq 10$	1	48 mg																									
<b>Komparatory<sup>9</sup></b>	<p><b>Terapie CAR-T:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksykabtagen cyloleucel;</li> <li>• tisagenlecleucel;</li> </ul> <p><b>Terapie celowane:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• polatuzumab wedotyny;</li> <li>• tafasytamab;</li> </ul> <p><b>CIT/CT:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab;</li> <li>• R-DHA: (deksametazon, cytarabina) + platyna + rytuksymab;</li> </ul>	Niezgodny z założonymi																										

<sup>9</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;</li> <li>• Lenalidomid + R;</li> <li>• DHAP: (deksametazon, cytarabina) + platyna;</li> <li>• ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);</li> <li>• GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).</li> </ul>	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
		n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby;</li> <li>• przeżycie wolne od zdarzeń;</li> <li>• przeżycie całkowite;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• jakość życia związana z chorobą;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i laboratoryjne
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	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>10</sup> ).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	<p>Materiały konferencyjne</p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2022 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.</p>	Niezgodny z założonymi.
Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	

<sup>10</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niegodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niegodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niegodny 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.	Niegodny 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.	Niegodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niegodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 18.

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 3.7.2 i 5

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Najczęstsze translokacje chromosomowe w DLBCL .....	19
Tabela 2. Przeciwciała monoklonalne dla DLBCL .....	20
Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B.....	23
Tabela 4. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Roboczej .....	27
Tabela 5. Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego.....	31
Tabela 6. Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn i kobiet przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83.....	33
Tabela 7. Zachorowalność na <i>Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83</i> , wedle KRN, uwzględnia wartości dla obu płci [Dane KRN].....	34
Tabela 8. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DLBCL.....	41
Tabela 9. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu chemioterapii C oraz wykazu A w Polsce.....	52
Tabela 10. Analiza sposobu finansowania terapii nowoczesnych CAR-T, terapii celowanych i piksantronu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w Polsce .....	54
Tabela 11. Udział terapii stosowanych w ≥3. linii leczenia R/R DLBCL .....	55
Tabela 12. Udział terapii stosowanych w ≥3. linii leczenia R/R DLBCL w ramach CAR-T i Chemo+R.....	56
Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Tepkinly® .....	60
Tabela 14. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje .....	65

---

Tabela 15. [REDACTED] .....	68
Tabela 16. [REDACTED] .....	68
Tabela 17. Charakterystyka komparatorów na podstawie <i>Charakterystyk Produktów Leczniczych</i> .....	70
Tabela 18. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	85

---

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Najczęstsze podtypy NHL.....	15
Rysunek 2 Podtypy molekularne DLBCL.....	17
Rysunek 3 Leczenie chorych na R/R DLBCL.....	40

---



## 10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
ACD 2021	ZYNLONTA® (loncastuximab tesirine-lpyl) for injection, for intravenous use, Initial U.S. Approval: 2021, Highlights of prescribing information, <a href="https://www.adctherapeutics.com/wp-content/uploads/2021/10/ZYNLONTA-PI_8.5-x-11-Format_Download_093021.pdf">https://www.adctherapeutics.com/wp-content/uploads/2021/10/ZYNLONTA-PI_8.5-x-11-Format_Download_093021.pdf</a> (data dostępu: 30.05.2023 r.)
AIFA 2020	Italian Medicines Agency. Medicines use in Italy - National Report Year 2020.
Al-Hamadi 2015	Al-Hamadani M., Habermann T. M., Cerhan J. R. i in., Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Database from 1998 to 2011, American journal of hematology 2015, 90(9), 790-795.
Anderson 2019	Anderson K.C., Landgren O., Arend R.C., i in. Humanistic and economic impact of subcutaneous versus intravenous administration of oncology biologics. Future Oncol 2019;15:3267-3281.
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
Ayers 2020	Ayers E.C., Margolis D., Landsburg D.J. Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020;20:661-667.
Bray 2018	Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. i in. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424..
Cancer Research UK 2020	Cancer Research UK, Non-Hodgkin lymphoma, 2023, <a href="https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/about">https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/about</a> (data dostępu: 24.05.2023 r.)
Chojnacki 2016	Chojnacki T., Genetyka i leczenie DLBCL w erze leków ukierunkowanych na cele molekularne, Wojskowy Instytut Medyczny 2016.
ChPL Alexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®
ChPL Bendamustine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®
ChPL Carbomedac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®
ChPL Cisplatinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®
ChPL Demezon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezon®
ChPL Doxorubicinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicinum Accord®
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
ChPL Etopozyd Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etopozyd Accord®
ChPL Gemcitabinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Holoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®
ChPL Kymriah®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah®
ChPL Lenalidomide Krka®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenalidomide Krka®
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol®
ChPL Minjuvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 19.05.2023 r.)
ChPL Mitoxantron Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitoxantron Accord®
ChPL Myocet liposomal®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Myocet liposomal®
ChPL Oxaliplatinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord®
ChPL Pixuvri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixuvri®
ChPL Polivy®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Procarbazine®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Procarbazine®
ChPL Uromitexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Uromitexan®
ChPL Vincristine Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®
ChPL Yescarta®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta®
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. Blood 2017;130:1800-8.
Di Blasi 2022	Di Blasi R., Le Gouill S., Bachy E., i in. Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. Blood, 2022, 140 (24), pp.2584-2593.
Duell 2021	Duell J., Maddocks K.J., González-Barca E. i in.. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 2021;106:2417-2426.
EMA EPAR Polivy	Roche Registration GmbH. Polatuzumab vedotin (Polivy) SmPC. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_en.pdf</a> (data dostępu: 19.05.2023 r.)
Epperla 2019	Epperla N., Badar T., Szabo A. I in. Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation. Blood Adv 2019;3:1661-9.
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2015, 26 (Supplement 5): v116-v125
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, <a href="https://www.fda.gov/media/71195/download">https://www.fda.gov/media/71195/download</a> , (data dostępu: 24.05.2023 r.)
FDA Yescarta 2022	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Yescarta 2022. <a href="https://www.fda.gov/media/108377/download">https://www.fda.gov/media/108377/download</a> (data dostępu: 30.05.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Gapik 2004	Gapik L., Kosmala J., Wpływ choroby nowotworowej na sytuację rodzinną i relacje partnerskie pacjentek, Seksuologia Polska 2004, 2(1), 25-29.
GELTAMO 2018	González-Barca E., Coronado M., Martín A. i in., Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma, Oncotarget, 2018, Vol. 9, (No. 64), pp: 32383-32399
Genentech Polivy 2023	POLIVY® (polatuzumab vedotin-piiq) for injection, for intravenous use, Initial U.S. Approval: 2019, Highlights of prescribing information, <a href="https://www.gene.com/download/pdf/polivy_prescribing.pdf">https://www.gene.com/download/pdf/polivy_prescribing.pdf</a> (data dostępu: 30.05.2023 r.)
Gouveia 2012	Gouveia G. R., Siqueira S. A. C., Pereira, J., Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2012, 34, 447-451.
HematoKoalicja 2022	Borowiack M., Guzy P., Kordecki M., i in., HematoKoalicja – Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce, Kraków/Warszawa 2022
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> .
Iacoboni 2021	Iacoboni G., Villacampa G., Martinez-Cibrian N., i in. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Cancer Med 2021;10:3214-3223.
Ip 2022	Ip A., Mutebi A., Wang T., i in. Real-World Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care: A COTA Database Analysis. Presented at ASH 2022. 2978.
Jacobson 2022	Jacobson C.A., Locke F.L., Ma L. i in.. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther 2022;28:581.e1-581.e8.
Jalbert 2022	Jalbert J.J., Wu N., Chen C.I. i in. Real-World Treatment Patterns After CD19-Directed CAR T Cell Therapy Among Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. Adv Ther 2022;39:2630-2640.
Juszczynski 2020	Juszczynski P., Patogeneza nowotworów układu chłonnego, Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja 2020, 6(A), 147-170.
Kanas 2022	Kanas G., Ge W., Quek R.G.W. i in. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. Leuk Lymphoma 2022;63:54-63.
Kane 2019	Kane E., Painter D., Smith A. i in. The impact of rheumatological disorders on lymphomas and myeloma: a report on risk and survival from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network. Cancer Epidemiol 2019;59:236-43.
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: 22.05.2023 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/1946973604">https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1946973604</a> (data dostępu: 22.05.2023 r.)
Korn 2020	Korn E.L., Freidlin B. Disease Free Survival. Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition), 2020.
Dane KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty, <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a> (data dostępu: 27.09.2023 r.)
LC 2021	Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., Canadian evidence-based guideline for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, Lymphoma Canada 2021
Le Guyader-Peyrou 2016	Le Guyader-Peyrou S., Belot A., Maynadie M. i in. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. Rev Epidemiol Sante Publique 2016;64:103-12.

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.
Ma 2021	Ma Q., Bailey A., Milloy N. i in. Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy. <i>Blood</i> 2021;138:4111.
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
Maziarz 2020	Maziarz R.T., Waller E.K., Jaeger U. i in. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Blood Adv</i> 2020;4:629-637.
Morphosys Monjuvi 2021	HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Monjuvi. 2021 <a href="https://www.monjuvi.com/pi/monjuvi-pi.pdf">https://www.monjuvi.com/pi/monjuvi-pi.pdf</a> (data dostępu: 19.05.2023 r.)
Muto 2018	Muto R., Miyoshi H., Sato K. i in. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. <i>Cancer Med</i> 2018;7:5843-58.
Nastoupil 2020	Nastoupil L.J., Jain M.D., Feng L. i in.. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. <i>J Clin Oncol</i> 2020;38:3119-3128.
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 1.2024
NCI 2023	National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) Patient version. <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq</a> (data dostępu: 19.05.2023 r.)
NIO 2020	Wojciechowska U., K. Barańska, I. Michałek i in, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku, Narodowy Instytut Onkologiczny i Krajowy Rejestr Nowotworów
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Orphanet 2023	Orphanet. Diffuse large B-cell lymphoma.: <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&amp;Expert=544">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&amp;Expert=544</a> (data dostępu 19.05.2023 r.)
Paillassa 2019	Paillassa J., Di Blasi R., Chevret S., i in. CD19 CAR T-Cell Therapy in Patients with Relapse/Refractory DLBCL: Retrospective Analysis of the Eligibility Criteria. <i>Blood</i> 2019;134:2887.
Patrick 2021	Patrick D.L., Powers A., Jun M.P. i in. Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. <i>Blood Adv</i> 2021;5:2245-2255.
PTOK 2013	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013
PTOK 2020	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2020, 6(A), 411-438.
Radford 2019	Radford J., White E., Castro F.A. I in.. Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Experience from a Single UK Centre. <i>Blood</i> 2019;134:2917.

Referencja	Opis bibliograficzny
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych - onkologia i hematookologia, HTARRegistry, Kraków 2020
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rummel 2017	Rummel M., Kim T.M., Aversa F. i in. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). Ann Oncol 2017;28:836-842.
Rynek Zdrowia 2023	<a href="https://www.rynekzdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/Od-1-wrzesnia-refundacja-CAR-T-dla-nowej-grupy-pacjentow-Przelom-dla-chorych,249187,1023.html">https://www.rynekzdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/Od-1-wrzesnia-refundacja-CAR-T-dla-nowej-grupy-pacjentow-Przelom-dla-chorych,249187,1023.html</a> (data dostępu: 24.10.2023 r.)
Salles 2020	Salles G., Duell J., González Barca E. i in. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2020;21:978-988.
SEER 2023	SEER. Cancer Stat Facts: NHL - Diffuse Large B-cell Lymphoma. <a href="https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html">https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html</a> . (data dostępu: 19.05.2023 r.)
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021;384:842-858.
Sehn 2022	Sehn L.H., Hertzberg M., Opat S. i n. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv 2022;6:533-543.
Shah 2021	Shah J., Shacham S., Kauffman M. I in. Health-related quality of life and utility outcomes with selinexor in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Future Oncol 2021;17:1295-1310.
Shenoy 2011	Shenoy P.J., Malik N., Nooka A. i in. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. Cancer 2011;117:2530-40.
Singh 2018	Singh R., Dubey A., Rathore A., i in. Diffuse large B-Cell lymphoma-review. J Med Sci 2018;38:137-43.
Smith 2015	Smith A., Crouch S., Lax S. i in.. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer 2015;112:1575-84.
Smith 2019	Smith S.D., Reddy P., Sokolova A. i in. Eligibility for CAR T-cell therapy: An analysis of selection criteria and survival outcomes in chemorefractory DLBCL. Am J Hematol 2019;94:E117-e116
Spanjaart 2022	Spanjaart A., Pennings E., Mutsaers P., i in. Populated-based real world results of CD-19-directed CAR T-cell therapy for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: A Dutch CAR T-cell tumorboard. EHA Library 2022;358319; P1462.
Thieblemont 2022	Thieblemont C., Philips T., Ghesquieres H., i in. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. Journal of Clinical Oncology 2023; 41, no. 12: 238-2247.
Tkacz 2020	Tkacz J., Garcia J., Gitlin M. i in. The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy. Leuk Lymphoma 2020;61:1601-1609.
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. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Wang 2018	Wang H., Manca, Crouch S., I in. Health-state utility values in diffuse large B-cell lymphoma. <i>Value in Health</i> 2018;21:S74.
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, <i>Hematologia</i> 2017, 8(2), 113-131.
Warzocha 2022	Warzocha K., Chłoniaki nie-Hodgkina, <i>Interna – Mały Podręcznik 2022</i> , <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13</a> . (data dostępu: 24.05.2023 r.)
Władysiek 2014	Władysiek 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
Wróbel 2019	Wróbel, G., Kazanowska, B., Latos-Grażyńska, E. i in., Standardy postępowania w niezłośliwych chłoniakach złośliwych (NHL), <i>Przegląd Pediatryczny</i> 2019
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
ALA 2021	Wight. J, Hamad N., Campbell B.A., i in. Diffuse large B-cell lymphoma: A consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance. 2021
CCA 2023	Clinical Practice Guideline LYHE-002 V18. Lymphoma. Effective date: Mar 2023
DGHO 2024	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., <i>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom</i> , <i>Onkopedia</i> 2024
HAS 2024	Haute Autorité de Santé, <i>Tepkinly® (epcoritamab) - Lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB)</i> , HAS 2024
LC 2021	Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., Canadian evidence-based guideline for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, <i>Lymphoma Canada</i> 2021
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 1.2024
NCI 2023	National Cancer Institute. Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) Patient version. <a href="https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq">https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq</a> (data dostępu: 19.05.2023 r.)
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Final draft guidance: Epcoritamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments</i> , NICE 2024
PTOK 2020	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja</i> 2020, 6(A), 411-438.
SEOM-GOTEL 2022	Gumà J, Palazón-Carrión N, Rueda-Domínguez A i in., SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022). <i>Clin Transl Oncol.</i> 2023 Sep;25(9):2749-2758
SMO 2022	Iftikhar R., Mir M.A., Moosajee M., i in. 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. <i>JCO Global Oncol</i> 7:1647-1658.