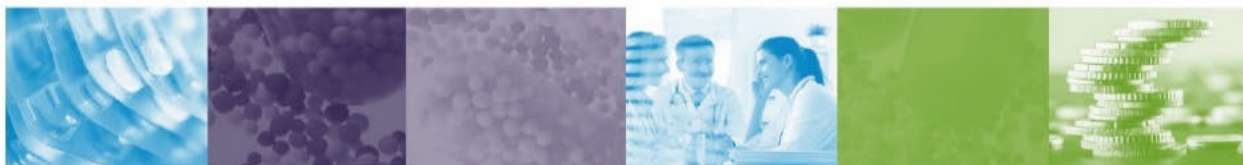


ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



AKSYKABTAGEN CYLOLEUCEL (YESCARTA®) STOSOWANY W DRUGIEJ LINII LECZENIA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL) I CHŁONIAKA O WYSOKIM STOPNIU ZŁOŚLIWOŚCI Z KOMÓREK B (HGBL) U PACJENTÓW NIEKWALIFIKUJĄCYCH SIĘ DO PRZESZCZEPIENIA KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 27 października 2023 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o. o.

ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.2. Epidemiologia	12
2.2.1. Świat i Europa	12
2.2.2. Polska	14
2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	16
2.4. Etiologia i patogenezą	18
2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby	19
2.6. Przebieg choroby i rokowanie	22
2.7. Postępowanie terapeutyczne	26
2.7.1. Metody leczenia	26
2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii	29
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	35
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	38
4.1. Status refundacyjny w Polsce	38
4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA	42
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	43
5.1. Program lekowy	43
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	45
6.1. Populacja	45
6.2. Interwencja	46
6.3. Komparatory	46
6.4. Punkty końcowe	46
6.5. Metodyka	47
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW	48
7.1. Aksykabtagen cyloleucel	48
7.2. Tafasytamab	53
7.3. Lenalidomid	56
7.4. Polatuzumab wedotyny	62
7.5. Bendamustyna i rytuksymab	65

8. BIBLIOGRAFIA	66
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	71

Indeks skrótów

AHS	Alberta Health Services
allo-SCT	Allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (<i>Autologous stem cell transplantation</i>)
AXI-CEL	Aksykabtagen cyloleucel (<i>Axicabtagene ciloleucel</i>)
BCSH	British Committee for Standards in Hematology
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>)
CAR	Chimerowy receptor antygenowy (<i>Chimeric Antigen Receptor</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	European Society for Medical Oncology
GELTAMO	Spanish Lymphoma Group
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HGBL	Chłoniak o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (<i>High grade B-cell lymphoma</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

- NICE** The National Institute for Health and Care Excellence
- PBAC** Australijska agencja HTA
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- PICO** Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe
(*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
- PTOK** Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- ZUS** Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą elementem wniosku o finansowanie ze środków publicznych aksykabtagenu cyloleucelu (Yescarta®) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL; ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) oraz pacjentów z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL, ang. *high-grade B-cell lymphoma*), u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu DLBCL i HGBL w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii DLBCL i HGBL w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania AXI-CEL wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- opis aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać AXI-CEL w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

DLBCL i jeden z jego podtypów – HGBL – to nowotwory hematologiczne, których przyczyną jest rozrost dojrzałych obwodowych limfocytów B. Choroba stanowi około 30–40% przypadków chłoniaków nieziarniczych nazywanych również chłoniakami nie Hodgkina (NHL, ang. *Non-Hodgkin lymphoma*) [1–6]. DLBCL należy do grupy agresywnych NHL, w przebiegu których przeżycie chorych od momentu diagnozy bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy [1]. W 2020 roku w Polsce DLBCL został zdiagnozowany u ponad 1000 osób [3, 7].

Część chorych ze zdiagnozowanym DLBCL zostaje wyleczona w ramach chemoimmunoterapii 1. linii (najczęściej z zastosowaniem schematu R-CHOP), natomiast u pozostałych, zwykle 30–40% pacjentów z DLBCL choroba nawraca lub jest całkowicie oporna na zastosowane leczenie [8, 9]. Obok

pacjentów z chorobą oporną na leczenie, niekorzystnym rokowaniem charakteryzują się również pacjenci z DLBCL, u których występuje szybkie niepowodzenie leczenia tj. nawrót choroby występujący w ciągu 12 miesięcy od zakończenia terapii 1. linii. W tej grupie pacjentów mediana przeżycia nie przekracza 2 lat [2, 3].

Podstawą leczenia pacjentów w 2. linii leczenia jest autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT; ang. *autologous stem cell transplantation*). Ci pacjenci, którzy kwalifikują się do ASCT mają w Polsce dostęp do poprzedzającego tą procedurę leczenia chemoimmunoterapią, po której stosuje się samą procedurę przeszczepu – ta standardowa terapia zapewnia osiągnięcie odpowiedzi na leczenie u około 40–50% pacjentów. Do tego aktualnie najskuteczniejszego leczenia 2. linii z zastosowaniem ASCT kwalifikuje około 1/4 pacjentów z DLBCL. Pozostali pacjenci ze względu na wiek (≥ 65 r.ż.) i/lub obecność chorób współistniejących nie mogą być zakwalifikowani do leczenia z intencją przeprowadzenia ASCT, które jest standardem leczenia 2. linii [1, 2]. Aktualnie w Polsce u osób niebędących kandydatami do ASCT w 2. linii DLBCL możliwe są do zastosowania dwa schematy leczenia tj. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem (TAF + LEN) lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (POLA + BR). Oba schematy są refundowane od 2. linii leczenia DLBCL, jednak dostępność doniesień naukowych o ich skuteczności dla pacjentów źle rokujących, opornych lub szybko nawracających po pierwszej linii terapii jest bardzo ograniczona [4, 5].

Od maja 2022 roku polscy pacjenci mają dostęp do terapii CAR-T – aksykabtagenu cyloleucelu (AXI-CEL, produkt leczniczy Yescarta®). Objęte refundacją wskazanie AXI-CEL obejmuje leczenie chorych z DLBCL w 3. i kolejnych liniach leczenia [6, 7]. We wrześniu 2022 roku Europejska Agencja Leków poszerzyła wskazanie rejestracyjne AXI-CEL o pacjentów ze źle rokującym, szybko nawracającym po terapii 1. linii leczenia DLBCL oraz HGBL [8].

AXI-CEL jest pierwszą terapią, która otrzymała rekomendację 1. kategorii *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) w 2. linii leczenia pacjentów z DLBCL z pierwotną oporną na leczenie chorobą lub nawrotem choroby występującym w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia 1. linii [9]. Z kolei już w 2017 roku FDA nadała AXI-CEL status terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*), który oznacza przyspieszenie procedury rejestracyjnej leków, z uwagi na znaczną poprawę w zakresie klinicznie istotnego punktu końcowego w porównaniu z dostępnymi lekami [10].

Wysoką skuteczność i bezpieczeństwo AXI-CEL stosowanego w 2. linii leczenia DLBCL u osób niekwalifikujących się do ASCT potwierdzają wyniki nierandomizowanego badania klinicznego ALYCANTE z medianą okresu obserwacji wynoszącą 12 mies. Mediana przeżycia całkowitego stosujących AXI-CEL w ramach badania ALYCANTE nie została osiągnięta, a mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 11,8 miesiąca. Ogólną odpowiedź na leczenie uzyskano u bardzo wysokiego odsetka pacjentów (92%) [11–13]. Należy zaznaczyć, że AXI-CEL jest terapią podawaną jeden raz, a refundowane obecnie terapie takie jak tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem i polatuzumab wedotyny skojarzony z bendamustyną i rytuksymabem to terapie podawane w cyklach, ponadto sam tafasytamab po zakończeniu terapii skojarzonej jest podawany do

wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności, co zmusza pacjenta do wielu wizyt w ośrodku prowadzącym leczenie, a ponadto generuje koszty dla płatnika oraz angażuje zasoby [8, 9].

O wysokiej wartości klinicznej terapii AXI-CEL świadczy również fakt, że jej dostęp w ramach 2. linii leczenia DLBCL jest wymieniany przez polskich klinicystów jako jeden z priorytetów refundacyjnych w hematologii w 2023 roku [14].

Podsumowując, wyniki leczenia terapią AXI-CEL wskazują, że jest to opcja bardzo dobrze odpowiadająca na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów ze źle rokującym, szybko nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL oraz HGBL (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z DLBCL i HGBL po niepowodzeniu leczenia 1. linii, niekwalifikujących się do ASCT



TAF + LEN – tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicje i klasyfikacja

Chłoniaki nieziarnicze, które nazywa się również chłoniakami nie-Hodgkina (NHL; ang. NHL, ang. *Non-Hodgkin lymphoma*) są heterogenną grupą nowotworów wywodzących się z limfocytów, ich prekursorów lub komórek które powstają po transformacji limfocytów B, T, a rzadziej histiocytów (Rysunek 2). Zgodnie z opracowaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO; ang. *World Health Organization*) Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) NHL obejmują kody ICD-10: C82–C86, C96.

Ze względu na zróżnicowany przebieg kliniczny i rokowanie wyróżnia się następujące rodzaje NHL:

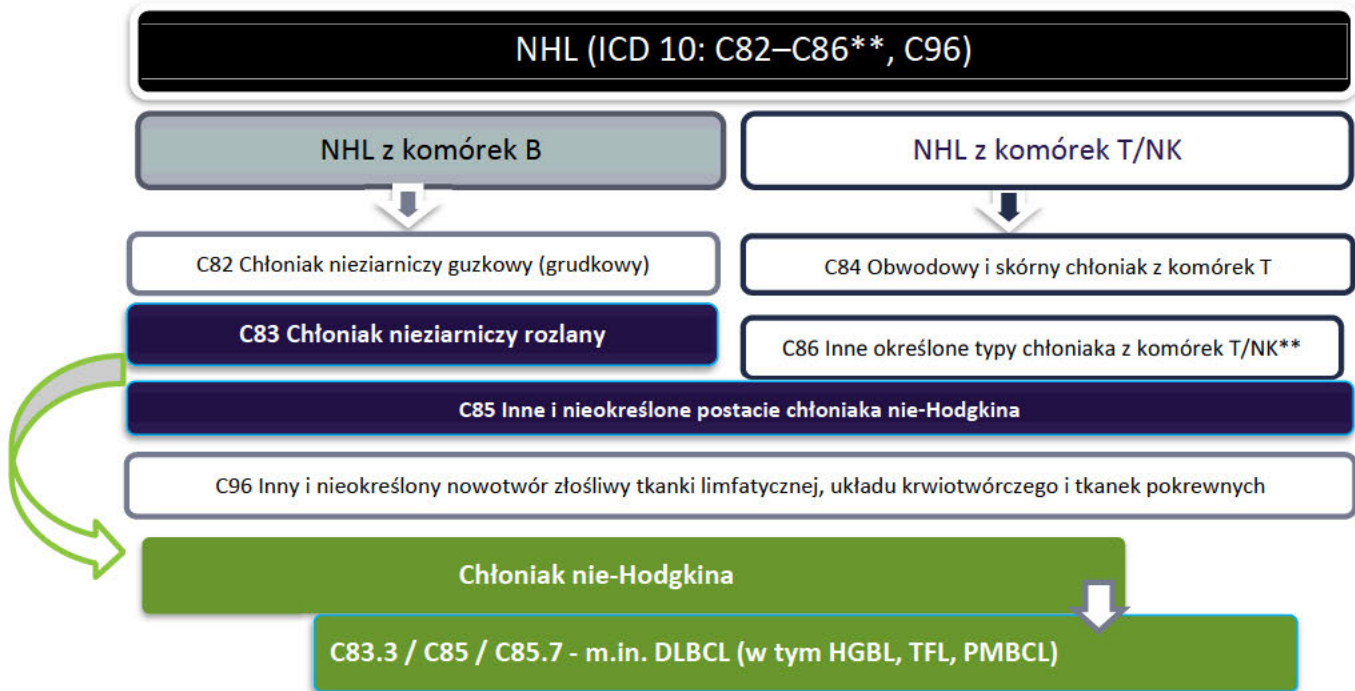
- NHL o powolnym przebiegu (indolentne), dla których charakterystyczne są przeżycia bez leczenia trwające od kilku do kilkunastu lat (np. chłoniak grudkowy, makroglobulinemia Waldenströma) oraz możliwość wystąpienia transformacji do chłoniaków agresywnych (np. transformacja chłoniaka grudkowego (TFL, ang. *transformed follicular lymphoma*)),
- NHL agresywne, dla których przeżycia bez leczenia wynoszą od kilku do kilkunastu miesięcy (np. chłoniak rozlany z dużych komórek B),
- NHL bardzo agresywne, dla których przeżycia bez leczenia wynoszą od kilku do kilkunastu tygodni (np. chłoniak Burkitta; Rysunek 3) [15].

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) to najczęściej występujący wśród dorosłych chłoniak należący do NHL, spowodowany rozrostem dojrzałych obwodowych limfocytów B, który stanowi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań [1, 16, 17]. Jest to choroba o zróżnicowanych cechach klinicznych, morfologicznych i genetycznych, obejmująca szereg postaci m.in. chłoniaka z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL; ang. *high-grade B-cell lymphoma*, pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL; ang. *Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma*), TFL, czy DLBCL, gdzie indziej niesklasyfikowany, których wspólną cechą morfologiczną jest przewaga dużych komórek limfocytów B, a kliniczną – stosunkowo krótki, dynamiczny (agresywny) przebieg choroby. Spośród wszystkich agresywnych NHL, 80% stanowi DLBCL [1, 16, 17].

U około 5–7% pacjentów z DLBCL dochodzi do wystąpienia kumulacji kilku aberracji genetycznych jednocześnie - podwójnej translokacji genów MYC i BCL2 (*double hit*), niekiedy także z obecnością rearanżacji BCL6 (*triple hit*). Takie chłoniaki charakteryzują się bardzo agresywnym przebiegiem klinicznym. W 2016 WHO roku wyodrębniło przypadki DLBCL z obecnością aberracji cytogenetycznych w obrębie wymienionych genów jako nową kategorię – chłoniaka z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL; ang. *high-grade B-cell lymphoma*) [18].

Chłoniaki nie-Hodgkina, w tym DLBCL i HGBL są chorobami, które mogą zostać zakwalifikowane do kilku kodów ICD-10: C83.3, C85 oraz C85.7. W czerwcu 2018 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) przedstawiła projekt 11 rewizji ICD: ICD-11. Według klasyfikacji ICD-11 dla DLBCL obowiązuje kod ICD-11: 2A81. Nie ma natomiast odrębnego kodu ICD-11 dla HGBL [19].

Rysunek 2. Ogólna klasyfikacja NHL i umiejscowienie DLBCL i HGBL w grupie NHL [20–24]

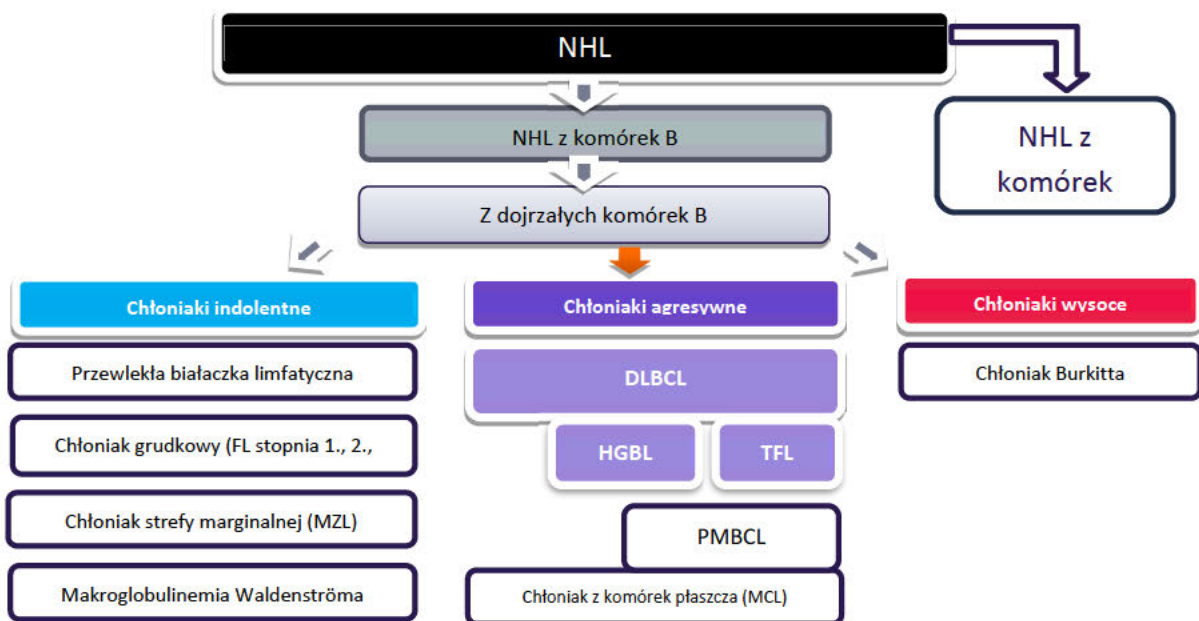


*Dane epidemiologiczne przedstawione w kolejnym rozdziale pochodzące z GLOBOCAN dla NHL uwzględniają kody ICD-10: C82–86, C96, natomiast dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) dla NHL uwzględniają kody ICD-10: C82–85, C96.

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

Rysunek 3.

Podział NHL z uwzględnieniem podtypów, dla których zarejestrowana jest terapia AXI-CEL



2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Zgodnie z danymi przedstawianymi w bazie GLOBOCAN – opracowanej przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC; ang. *International Agency for Research on Cancer*) – w 2020 roku na całym świecie odnotowano ponad pół miliona nowych zachorowań na NHL. Chorobowość jednoroczna NHL wyniosła w 2020 roku niemal 400 tysięcy osób. W tym samym roku z powodu NHL zmarło prawie 260 tysięcy pacjentów. Przyjmując zgodnie z danymi literaturowymi, że DLBCL stanowi średnio około 34% przypadków NHL w 2020 roku na omawianego chłoniaka zachorowało 185 tysięcy pacjentów, chorobowość wyniosła ponad 135 tysięcy, a liczba zgonów spowodowana DLBCL przekroczyła 88 tysięcy (Tabela 1, Tabela 2) [25–29].

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

Tabela 1.
Zachorowalność i chorobowość z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2020 roku (dane GLOBOCAN) [25]

Płeć	Zachorowalność		Jednoroczna chorobowość	
	NHL	DLBCL*	NHL	DLBCL*
Kobiety	240 201	81 668	177 173	60 239
Mężczyźni	304 151	103 411	222 447	75 632
Ogółem	544 352	185 080	399 610	135 867

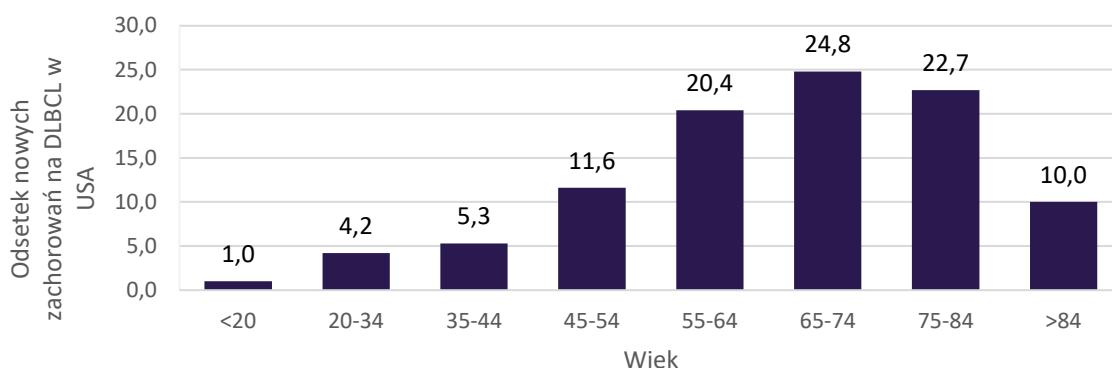
*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że DLBCL stanowi 34% wszystkich NHL. Wartość 34% to średnia ważona z danych literaturowych [26–29]. Ogólnie przyjmuje się, że DLBCL stanowi 30–40% przypadków NHL.

Tabela 2.
Zgony z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2020 roku (dane GLOBOCAN) [25]

Płeć	NHL	DLBCL*
Kobiety	112 576	38 276
Mężczyźni	147 217	50 054
Ogółem	259 793	88 330

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że DLBCL stanowi 34% wszystkich NHL. Wartość 34% to średnia ważona z danych literaturowych [26–29]. Ogólnie przyjmuje się, że DLBCL stanowi 30–40% przypadków NHL.

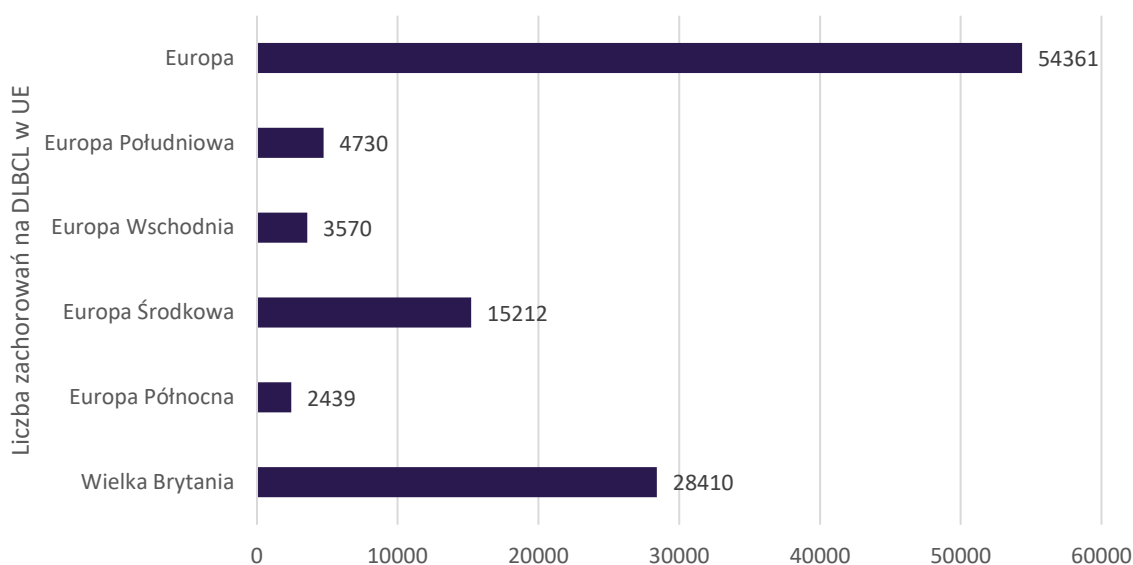
Wykres 1.
Odsetek nowych zachorowań na DLBCL w USA w latach 2011–2015 z podziałem na grupy wiekowe [30]



Zgodnie z danymi EURO CARE-5 w całej Europie, w latach 1996–2007 odnotowano ponad 54 tys. przypadków zachorowań na DLBCL [31]. Dane dotyczące 5 wyróżnionych regionów Europy (Europa Wschodnia, Europa Południowa, Europa Środkowa, Europa Północna oraz Wielka Brytania) wskazały, że najwięcej przypadków DLBCL zarejestrowano w Wielkiej Brytanii, a w drugiej kolejności w Europie Środkowej (Wykres 2). W Europie co roku rozpoznaje się 3–4 nowe przypadki na 100 tys. mieszkańców w populacji ogólnej [32].

W oparciu o wskaźniki demograficzne i epidemiologiczne przewiduje się, że w 2025 roku zachorowalność na DLBCL wzrośnie w krajach Europy Zachodniej (Francja, Niemcy, Hiszpania, Włochy, Wielka Brytania) o 7% względem wskaźników odnotowywanych w 2020 roku. Nie odnaleziono danych o prognozach obejmujących Europę Środkową, ale można przypuszczać, że wzrost zachorowalności na DLBCL w tym obszarze będzie podobny lub nawet wyższy [33].

Wykres 2.
Liczba zachorowań na DLBCL w Unii Europejskiej w latach 1996–2007 (EURO CARE-5) [31]



2.2.2. Polska

Nie odnaleziono aktualnych wskaźników epidemiologicznych dla DLBCL jak również jego podtypu HGBL.

Najbardziej aktualne dane z 2020 roku zebrane w raportach Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) obejmują pacjentów z:

- chłoniakami nie-Hodgkina rozlanymi (ICD-10: C83) bez zawężeń do podkodu dla DLBCL, HGBL (ICD-10: C83.3),
- innymi i nieokreślonymi postaciami chłoniaka nie-Hodgkina (ICD-10 C85 – kod, w ramach którego istnieje ewentualna możliwość klasyfikacji podtypów DLBCL jak np. HGBL, PMBCL),
- NHL (ICD-10: C.82–85, C.96 – kody, w ramach których wliczane są m.in. DLBCL, HGBL [34].

Opierając się na danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) chłoniaki nie-Hodgkina (ICD-10: C82–85, C96) rozpoznano w 2020 roku u 3014 pacjentów. Liczba zgonów z powodu chłoniaka nie-Hodgkina rozlanego (ICD-10: C82-85, C96) wynosiła 1803. Przyjmując, że DLBCL stanowi średnio około 34% przypadków NHL oszacowano, że w 2020 roku na ten typ chłoniaka zachorowało ponad 1000 pacjentów, a liczba zgonów z powodu DLBCL wyniosła około 600 (Tabela 3) [34].

Tabela 3.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82-85, C96), w tym DLBCL w 2020 roku (KRN) [34]

Płeć	Zachorowalność		Zgony	
	NHL	DLBCL*	NHL	DLBCL*
Mężczyźni	1543	524	986	335
Kobiety	1471	500	817	278
Ogółem	3014	1024	1803	613

*Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że DLBCL stanowi 34% wszystkich NHL. Wartość 34% to średnia ważona z danych literaturowych [26–29]. Ogólnie przyjmuje się, że DLBCL stanowi 30–40% przypadków NHL.

Natomiast w publikacji Lech-Marańda 2022 przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące DLBCL użyte w ramach opracowywania Map Potrzeb Zdrowotnych. Dane pochodziły z lat 2009–2014. W 2014 roku raportowano 1400 nowych przypadków zachorowań na DLBCL, a współczynnik zachorowalności wynosił 3,76/100 tys./rok. Z kolei chorobowość DLBCL w 2014 roku wynosiła 10 600 pacjentów, co przekładało się na współczynnik chorobowości 27,48/100 000 (Tabela 4). Mediana wieku zachorowań na DLBCL wynosiła w 2014 roku w Polsce 65 lat [35].

Tabela 4.
Zachorowalność i chorobowość DLBCL: (ICD-10: C83 z podkodami tj. C83.0–C.83.9) w 2014 wg danych NFZ [35]

Płeć	Zachorowalność	Chorobowość
Liczba pacjentów	1400	10 600
Współczynnik standaryzowany/100 tys.	3,76/rok	27,48

Dostępne są ponadto dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10:C-83 i ICD-10:C85 określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, pochodzące z analizy weryfikacyjnej dla polatuzumabu wedotyny (Polivy) opublikowanej w czerwcu 2023 roku przez AOTMiT. Zgodnie z przytoczonymi danymi liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym ICD-10 C83 w 2021 roku wyniosła 9969. Pacjentów z rozpoznaniem podkodu ICD-10 C83.3 odpowiadającego DLBCL było 584, a z rozpoznaniem ICD-10 C85.7, do którego mogą być klasyfikowane różne chłoniaki, w tym m.in. HGBL było 8004 (Tabela 5) [36].

Tabela 5.
Chorobowość pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C83 i ICD-10 C85.7 w latach 2018–2022 wg danych NFZ [36]

Kod ICD-10	Lata				
	2018	2019	2020	2021	I poł. 2022 roku
C83 z podkodami^a	10 624	10 513	9874	9969	7539
C83.3^b	243	331	395	584	491
C85.7^c	6275	7403	7750	8004	6325

a) Kod nadrzędny ICD-10 C83: Chłoniaki nieziarnicze rozlane.

b) Podkod ICD-10 C83.3: Chłoniak nieziarniczy z dużych komórek B (DLBCL).

c) Podkod: ICD-10 C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego (do podkodu może być klasyfikowany HGBL).

Według szacunków polskiego konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii prof. Wiesława Jędrzejczaka, 30–40% przypadków DLBCL jest opornych na leczenie lub nawraca [37, 38].

Chłoniaki klasyfikowane jako HGBL stanowią od 5% do 7% przypadków DLBCL. Ich charakterystyczną cechą jest występowanie kilku nieprawidłowości genetycznych jednocześnie, takich jak występowanie podwójnej translokacji genów MYC i BCL2 (*double hit*) oraz z możliwym wystąpieniem translokacji BCL6 (*triple hit*). Chłoniaki z tego typu nieprawidłowościami charakteryzuje agresywny przebieg [39–41].

Według zebranych danych pochodzących z 3 badań obserwacyjnych do ASCT kwalifikuje się średnio około 26% będących po niepowodzeniu 1. linii leczenia (Tabela 6), pozostali (74%) są pacjentami niekwalifikującymi się do tego typu procedury.

Tabela 6.
Odsetek pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL z kwalifikacją do ASCT – dane z badań obserwacyjnych

Publikacja	Wielkość badanej populacji	Liczba pacjentów leczonych z intencją ASCT	Odsetek pacjentów z DLBCL leczonych z intencją ASCT
Arboe 2019 [42]	1 228	278	22,6%
Harrysson 2022 [43]	736	255	34,6%
Snider 2022 [44]	564	119	21,1%
Średnia ważona			25,8%

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

WPLYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Zachorowanie na DLBCL jak i leczenie tego nowotworu hematologicznego wpływają na obniżenie jakości życia pacjentów. W przeglądzie systematycznym Lin 2020 wykazano pogorszenie jakości życia u pacjentów z nawrotowym i opornym DLBCL leczonych standardowymi terapiami względem wartości wyjściowych, w tym u pacjentów leczonych w 2. linii leczenia z zastosowaniem schematów opartych na pochodnych platyny, przy czym nie wskazano konkretnych schematów (Tabela 7) [45].

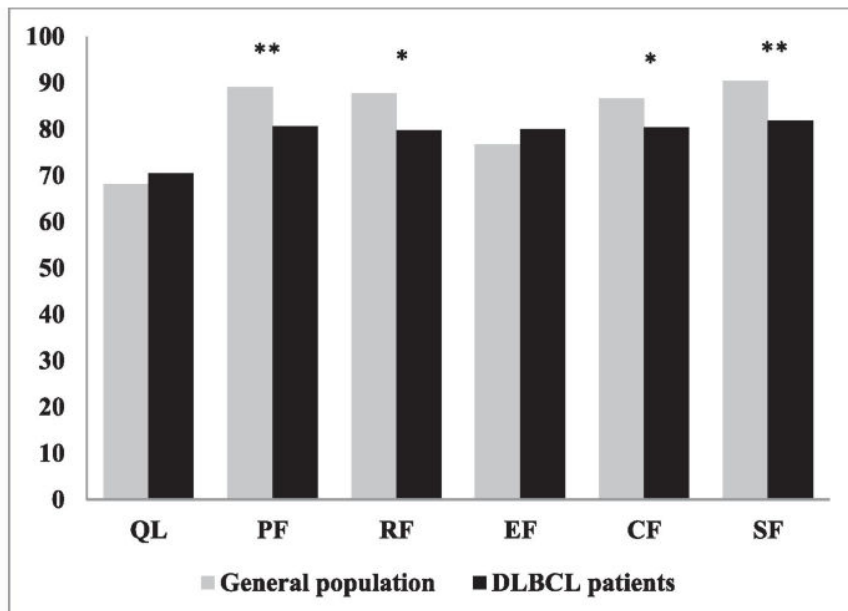
Tabela 7.
Wpływ standardowo stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL [45]

Populacja	Linia leczenia	Rodzaj leczenia	Wpływ na jakość życia
DLBCL	≥1, ≥2, ≥3	rytuksymab	≥1, ≥2 linia: pogorszenie funkcjonowania i nasilenia objawów choroby ≥3 linia: statystycznie nieistotna poprawa jakości życia
DLBCL	2	Oparte na pochodnych platyny	Pogorszenie jakości życia u 55% pacjentów leczonych schematem GDP i u 22% pacjentów leczonych schematem DHAP
DLBCL	≥3	ASCT	Redukcja stanów użyteczności zdrowia o 22% po przeprowadzeniu procedury, następnie powrót do stanu wyjściowego po 3 miesiącach
NHL (w tym DLBCL)	≥1	Terapia wysokodawkowa	Funkcjonowanie i jakość życia pacjentów nieznaczco pogorszona zaraz wcześniej po leczeniu, ale po 6 miesiącach powrót do stanu wyjściowego

Francuskie badanie ankietowe przeprowadzono w celu porównania jakości życia pomiędzy chorymi ze zdiagnozowanym co najmniej rok wcześniej DLBCL i populacją ogólną. W badaniu wzięło udział 69 pacjentów z DLBCL, których odpowiedzi porównano z wartościami referencyjnymi dla populacji ogólnej. Jakość życia oceniano względem poszczególnych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-30. W badaniu wykazano brak istotnej statystycznie różnicy w ogólnej ocenie jakości życia pomiędzy chorymi i ogólną populacją. U pacjentów z DLBCL w porównaniu z populacją ogólną wykazano znamienne statystycznie pogorszenie funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w rolach życiowych, funkcjonowania poznawczego oraz funkcjonowania społecznego (Wykres 3). U pacjentów

z DLBCL w porównaniu z populacją zdrowych osób występowało istotne statystycznie pogorszenie w zakresie odczuwania zmęczenia oraz duszności (Wykres 4) [46].

Wykres 3.
Porównanie jakości życia ocenianych u pacjentów z DLBCL i w populacji ogólnej – domeny funkcjonalne [46]



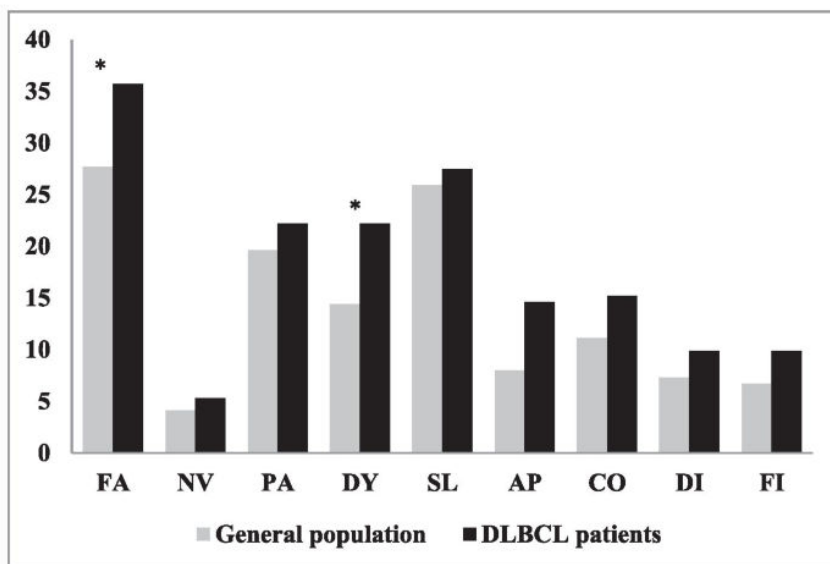
*p<0,05

**p<0,01

CF – funkcjonowanie poznawcze (ang. *cognitive functioning*); QL – globalna ocena jakości życia (ang. *Global Health Dtatus*); PF – funkcjonowanie fizyczne (ang. *physical functioning*); RF – funkcjonowanie w rolach życiowych (ang. *role functioning*); EF – funkcjonowanie emocjonalne (ang. *emotional functioning*); SF – funkcjonowanie społeczne (ang. *social functioning*)

Źródło grafiki: Paunescu 2021.

Wykres 4.
Porównanie jakości życia ocenianych u pacjentów z DLBCL i w populacji ogólnej – domeny objawowe [46]



*p<0,05

FA – zmęczenie (ang. *fatigue*); NV – nudności i wymioty (ang. *nausea and vomiting*); PA – ból (ang. *pain*); DY – duszność (ang. *dyspnea*); SL – bezsenność (ang. *insomnia*); AP – utrata apetytu (ang. *apetite loss*); CO – zaparcie (ang. *constipation*); DI – biegunka (ang. *diarrhoea*); FI – trudności finansowe (ang. *financial difficulties*)

Źródło grafiki: Paunescu 2021.

OBCIĄŻENIE EKONOMICZNE

Chłoniaki, w tym NHL, a szczególnie często występujący DLBCL generują także koszty społeczne i ekonomiczne. Choroba prowadzi nierzadko do utraty zdolności do pracy i przejścia na świadczenia rentowe. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) chłoniaki nie-Hodgkina rozlane (kod ICD-10: C83), do których należy DLBCL oraz chłoniaki przypisane do kodu ICD-10 C85 były w 2022 roku przyczyną wydania odpowiednio 1825 i 2990 zaświadczeń dotyczących czasowej niezdolności do pracy, co przełożyło się na 40 356 i 60 511 dni absencji chorobowej. Opierając się również na danych ZUS chłoniaki z grupy NHL (kod ICD-10: C83) były w 2022 roku powodem wydania 58 pierwszorazowych i 157 ponownych orzeczeń lekarskich o niezdolności do pracy. W przypadku rozpoznania ICD-10: C85 w 2022 roku wydano odpowiednio 84 i 218 pierwszorazowych oraz ponownych orzeczeń rentowych (Tabela 8) [47]

Tabela 8. Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2022 z powodu chłoniaków niezziarniczych rozlanych (ICD-10 C83) i ICD C85 [48]

Rodzaj świadczenia ZUS		ICD-10 C83*				ICD-10 C85			
		2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	1543	1573	1571	1825	2902	3341	2910	2990
	Liczba dni absencji chorobowej	32 979	36 215	34 745	40 356	63 740	73 161	60 580	60 511
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		72	68	60	58	89	108	124	84
Orzeczenie rentowe (ponowne)		147	173	156	157	196	239	257	218

*Wskazanie obejmuje DLBCL oraz inne rodzaje chłoniaków niezziarniczych rozlanych.

2.4. Etiologia i patogeneza

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

- czynniki środowiskowe:
 - praca w przemyśle chemicznym – gumowym, petrochemicznym,
 - narażenie na kontakt z herbicydami i pestycydami (rolnicy), jak również z benzenem, azbestem i promieniowaniem jonizującym,
- czynniki zakaźne – zakażenie wirusem upośledzenia odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, ang. *human hepatitis C virus*), wirusem Epstein-Barr (EBV, ang. *Epstein-Barr virus*),
- czynniki immunologiczne:
 - głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym,
 - wrodzone defekty immunologiczne, choroby autoimmunizacyjne,

- wcześniejsza chemioterapia, szczególnie w skojarzeniu z radioterapią innej choroby nowotworowej i/lub immunoterapia, leczenie immunosupresyjne po przeszczepie narządów,
- występowanie przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL, ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*) i chłoniaka Hodgkina (HL, ang. *Hodgkin lymphoma*) z zaburzeniami immunologicznymi towarzyszącymi chorobie podstawowej,
- czynniki jatrogenne.

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów B w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych wskutek aberracji chromosomowych lub mutacji genów [1, 39, 49].

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

- translokacje onkogenów należących do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC),
- nadekspresja białek MYC i BCL2 nie będąca wynikiem aberracji cytogenetycznych,
- mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych (m.in. np. TP53 czy gen retinoblastoma, RB) pojawiające się zwykle w późniejszych okresach choroby,
- polimorfizm genetyczny w locus genowym dla ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, human leukocyte antigens) na chromosomie 6 (zwłaszcza HLA-B) oraz genów EXOC2, MYC, NCOA1, PVT1 [1, 39, 49].

2.5. Rozpoznanie i ocena stopnia zaawansowania choroby

Rozpoznanie DLBCL opiera się na badaniu histopatologicznym, do którego pobiera się cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu]. Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych i charakter ich tkankowego wzrostu, z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego oraz charakter odczynu podścieliska to zasadnicze elementy diagnostyki z tak pobranego materiału. W przypadku podejrzenia DLBCL, ocenę histopatologiczną należy rozszerzyć o badania immunofenotypowe (ocena ekspresji antygenów) z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej [1].

Komórki chłoniakowe DLBCL wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), w różnym odsetku przypadków BCL6, BCL2 i CD10 (20–50%) i wyjątkowo antygenu CD5 (<10%) [51].

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

International Prognostic Index (Tabela 10) [1, 50]. Istotnymi z punktu widzenia IPI są następujące cechy/czynniki:

- wiek,
- ocena stanu ogólnego chorego w oparciu o kryteria zaproponowane przez ECOG (ang. *Eastern Cooperative Study Group*; Tabela 12),
- ocena stopnia zaawansowania klinicznego choroby wg skali Ann Arbor,
- obecność węzłowych i pozawęzłowych zmian chorobowych (Tabela 10) [1, 50].

Ponadto w diagnostyce DLBCL wykonuje się szereg badań, m.in. badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe, których celem jest wybór optymalnej metody leczenia (Tabela 12) [1, 50].

Tabela 9.
Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds) [51]

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

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

Tabela 10.
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [51]

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

Tabela 11.
Międzynarodowy wskaźnik (indeks) rokowniczy (IPI) dla NHL (w tym DLBCL)* [50]

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

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

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

Tabela 12.
Badania wykonywane w diagnostyce DLBCL [1]

Grupa badań	Charakterystyka (typ badań, objawy kliniczne choroby)
Badanie podmiotowe	wiek, przeszłość chorobowa pacjenta, wcześniejsza ekspozycja na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie, objawy ogólne choroby, w tym gorączka powyżej 38°C trwająca bez uchwytnej przyczyny, dłużej niż 2 tygodnie i/lub nocne poty, i/lub chudnięcie (tj. utrata co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.);
Badanie przedmiotowe	ocena stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Eastern Cooperative Study Group (ECOG), węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych;

Grupa badań	Charakterystyka (typ badań, objawy kliniczne choroby)
Badania obrazowe	<p>Umożliwiający wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym:</p> <p>tomografia komputerowa (KT) szyi i klatki piersiowej pozwalająca na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych szyi, śródpiersia i zmian w płucach,</p> <p>KT jamy brzusznej i miednicy służąca do oceny narządów miękkich oraz węzłów chłonnych wewnątrz- i zewnątrzotrzewnowych,</p> <p>rezonans magnetyczny (MR, ang. <i>magnetic resonance</i>), który jest badaniem z wyboru w różnicowaniu zmian w OUN,</p> <p>pozytonowa tomografia emisyjna (PET, ang. <i>positron emission tomography</i>), która, jeśli ma być wykorzystana do oceny odpowiedzi na leczenie, to powinna być zaplanowana przed leczeniem w celu potwierdzenia awidności i zarejestrowania zmian wyjściowych; jest to również metoda pozwalająca między innymi na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej i metabolicznie nieaktywnych (ogniska włóknienia i bliznowacenia), na przykład powstałych w wyniku leczenia, ale wtedy zwykle wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym lub w biopsji z zastosowaniem cytometrii przepływowej materiału uzyskanego metodą punkcji aspiracyjnej,</p> <p>badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;</p>
Badania bioptyczne	<p>Dla oceny stopnia zaawansowania choroby:</p> <p>mielogram i trepanobiopsja szpiku kostnego w każdym przypadku,</p> <p>biopsja węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą USG, KT lub endoskopii, gdy niemożliwe jest uzyskanie materiału diagnostycznego z obszarów dostępnych w badaniu przedmiotowym,</p> <p>punkcja lędźwiowo-krzyżowa w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) do badania ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego w uzasadnionych przypadkach klinicznych;</p>
Inne badania	<p>morfologia krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. <i>lactate dehydrogenase</i>), proteinogram i immunoelektroforeza, wirusologiczna ocena zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV,</p> <p>USG serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku.</p>

2.6. Przebieg choroby i rokowanie

Rokowanie pacjentów z DLBCL zależne jest od stadium zaawansowania choroby, jak również od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych wg IPI [30, 50].

DLBCL w poszczególnych stadiach zaawansowania wg klasyfikacji Ann Arbor (Rozdz.2.5, Tabela 9) rozpoznaje się u następującego odsetka pacjentów:

- 45% w stadium lokalnym (I i II stadium),
- 50% w stadium regionalnym lub odległym (III i IV stadium, Wykres 5) [30]

Najbardziej niekorzystnym rokowaniem charakteryzuje się DLBCL w zaawansowanym stadium (III oraz IV wg Ann Arbor). Odsetek chorych z 5-letnim przeżyciem w stadium III wynosi 67%, a w stadium IV wynosi 55% (Wykres 6) [30].

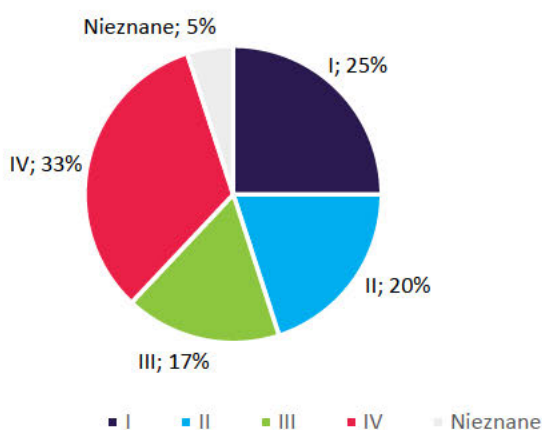
Ogółem odsetek pacjentów z DLBCL uzyskujących całkowitą remisję (CR, ang. *complete remission*) po zastosowaniu immunochemioterapii/radioterapii przekracza 70%, a całkowite wyleczenia obejmują ponad 50% chorych. Odsetek pacjentów uzyskujących całkowitą remisję (CR) jest znacznie niższy wśród pacjentów z obecnymi co najmniej trzema niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi wg IPI (Rozdz. 2.5, Tabela 10) i wynosi 45% (Wykres 7) [50].

Zgodnie z wynikami analizy opartej na danych NFZ odsetki 3- i 5-letnich przeżyć pacjentów z DLBCL (niezależnie od stopnia zaawansowania choroby) wynosiły w 2014 roku w Polsce odpowiednio 69% i 61% (Wykres 8) [35].

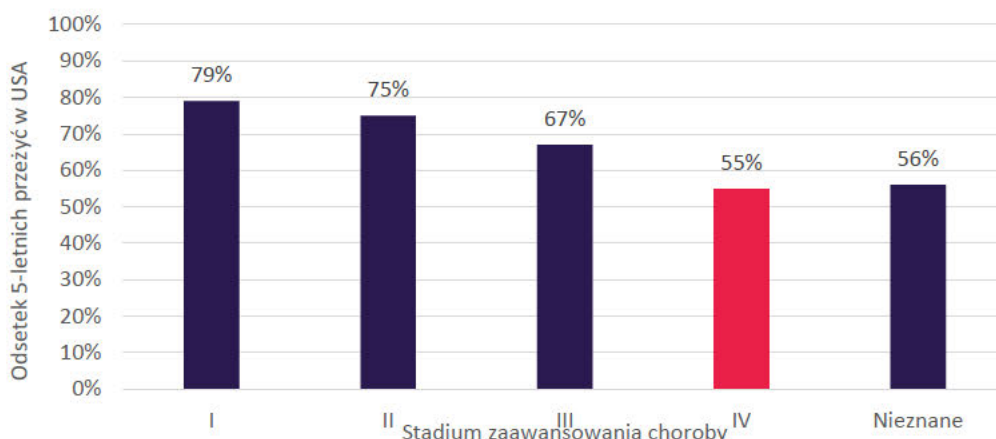
Uzyskanie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie 1. linii dotyczy około 50–60% pacjentów z DLBCL, u pozostałych 30–40% pacjentów z DLBCL wystąpi nawrót, a u 10% oporność na terapię; w tej grupie pacjentów konieczne będzie zastosowanie kolejnej linii terapii. Tu należy zaznaczyć, że 25% pacjentów kwalifikują się do leczenia ratunkowego oraz autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*). Pozostałe 75% pacjentów ze względu na wiek (≥ 65 r.ż.) i obecność chorób współistniejących nie może być zakwalifikowanych do leczenia z intencją przeprowadzenia ASCT [37, 52]. Rokowanie u pacjentów z opornym lub nawrotowym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych jest bardzo niekorzystne, z medianą przewidywanego czasu przeżycia nieprzekraczającą 6 miesięcy[53].

Wystąpienie oporności lub nawrotu po 1. linii leczenia pogarsza rokowanie pacjentów. Szczególnie niekorzystny jest szybki nawrót choroby (ang. *early relapse*) tj. występujący w ciągu jednego roku od zakończenia terapii 1. linii – mediana przeżycia u takich pacjentów nie przekracza 2 lat (Wykres 9, Wykres 10) [2, 3].

Wykres 5.
Odsetki pacjentów z rozpoznaniem DLBCL zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [30]



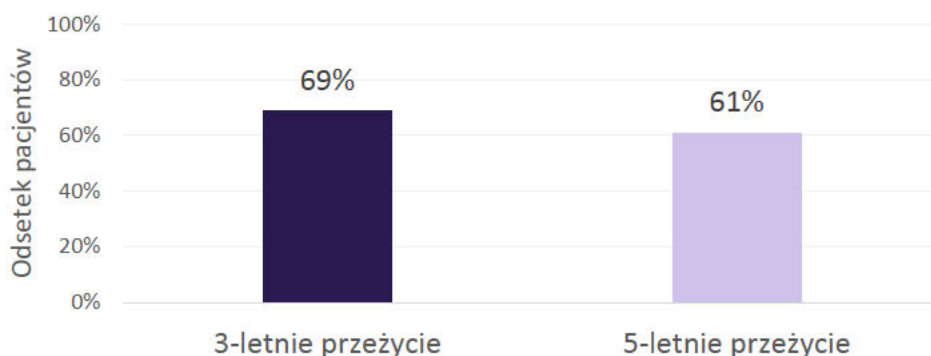
Wykres 6.
Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2013–2019) [30]



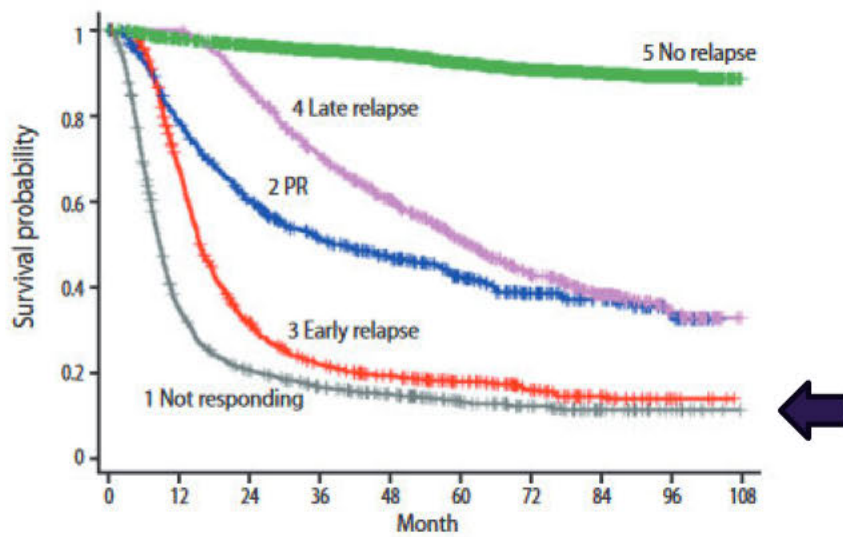
Wykres 7.
Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od występowania czynników obciążających wg IPI [50]



Wykres 8.
Odsetek 3 i 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL na podstawie danych NFZ z 2014 roku [35]

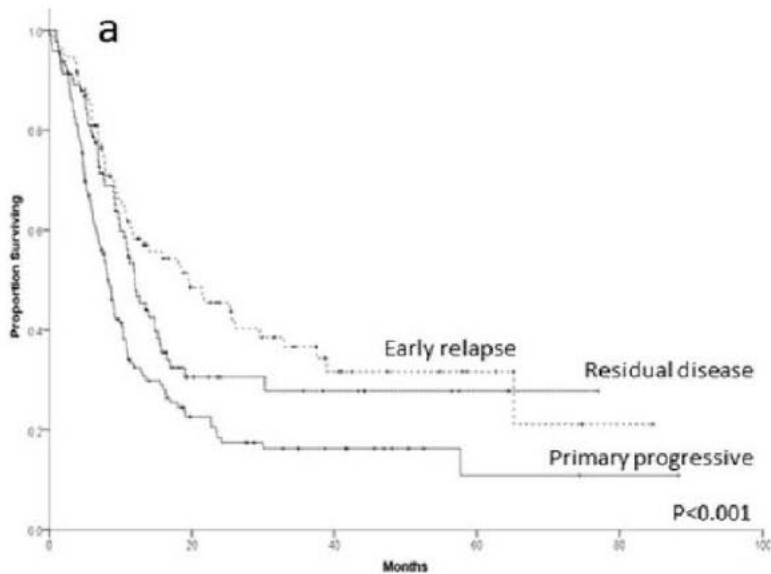


Wykres 9.
Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z DLBCL w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie 1.linii (Kwak 2012) [2]



Early relapse – tzw. szybki nawrót, definiowany jako nawrót lub progresja choroby występująca w ciągu roku od leczenia

Wykres 10.
Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z DLBCL w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie 1.linii (Costa 2017) [3]



Early relapse – tzw. szybki nawrót, definiowany jako nawrót lub progresja choroby występująca w ciągu roku od diagnozy

2.7. Postępowanie terapeutyczne

2.7.1. Metody leczenia

W terapii DLBCL zaleca się jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia z zastosowaniem chemoimmunoterapii z uwagi na znaczną wrażliwość DLBCL na ten rodzaj terapii. Najczęściej stosowanym w ramach 1. linii leczenia schematem chemoimmunoterapii jest **R-CHOP** składający się z:

- rytuksymabu – przeciwciała monoklonalnego anti-CD20, stosowanego w terapii DLBCL ze względu na obecność CD20 na limfocytach B (immunoterapia – leczenie ukierunkowane molekularnie),
- chemioterapii skojarzonej z użyciem cytostatyków aktywnych wobec limfocytów (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) [1, 32, 50, 54, 55].

Ponadto uzupełniająco stosuje się radioterapię pól wydzielonych na okolice pierwotnie zajęte (IFRT, ang. *involved field radiation therapy*) [1, 32, 50, 54, 55].

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

- zastosowaniu alternatywnej do uprzednio zastosowanej chemioterapii/chemoimmunoterapii (różne schematy np. R-GDP, R-ICE, R-DHAP),
- kwalifikacji pacjentów do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *autologous stem cell transplantation*) [1, 32, 50, 54, 55], szacuje się jednak że blisko ¼ chorych nie kwalifikuje się do ASCT.

Opcją leczenia ratunkowego dostępną jedynie dla młodszych pacjentów (<55 roku życia) w kolejnych nawrotach choroby i po uprzednim niepowodzeniu leczenia ratunkowego za pomocą ASCT jest allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-SCT, ang. *allogenic stem cell transplantation*) [1].

W ostatnich latach w terapii DLBCL pojawiły się także nowe przeciwciała monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 (tafasytamab) stosowane w skojarzeniu z innymi lekami. Nową opcją leczenia jest także stosowanie koniugatów przeciwciało-lek, jak polatuzumab wedotyny, który jest stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Obie ww. opcje terapeutyczne zarejestrowane zostały w populacji pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT [56, 57].

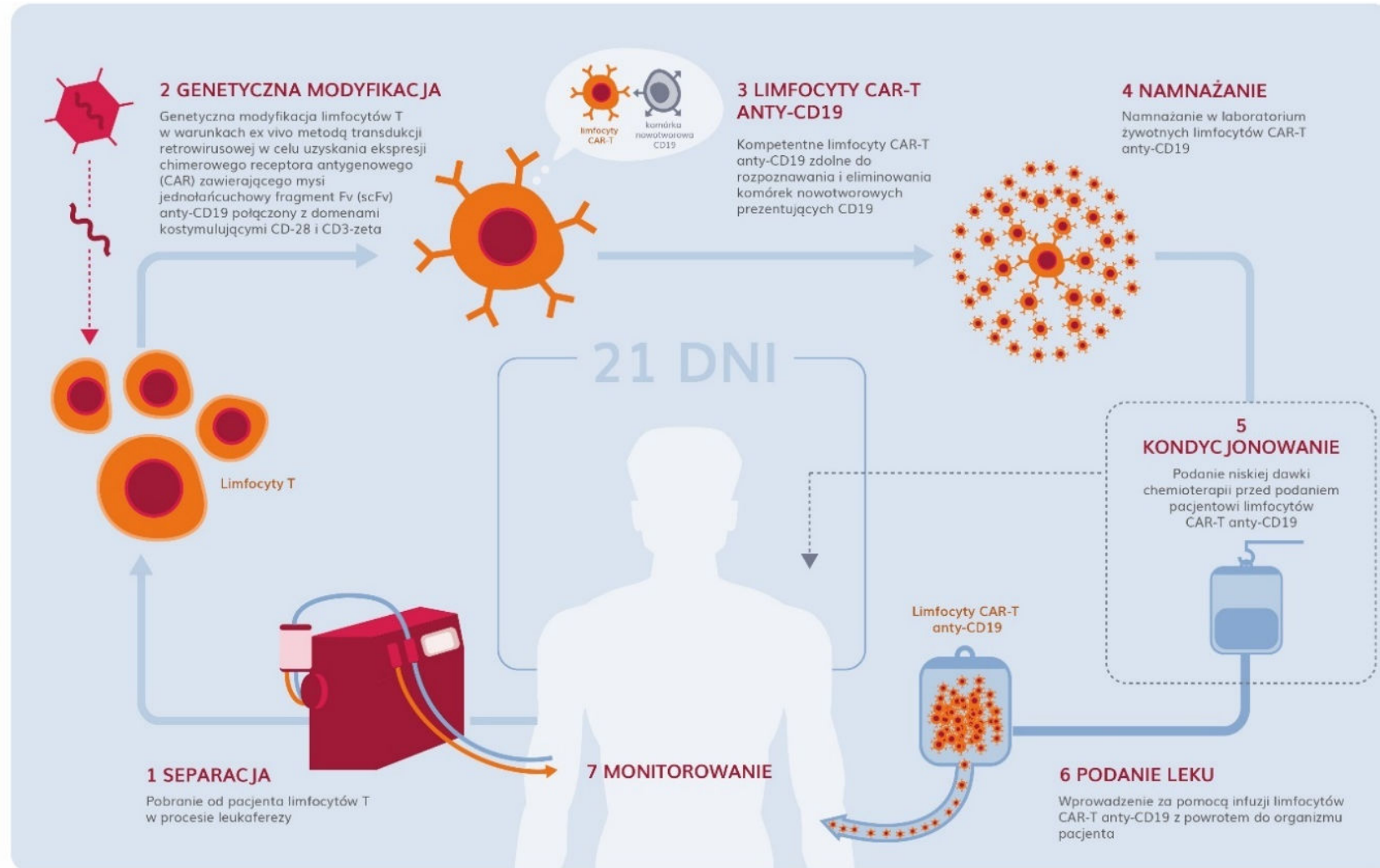
Bardzo obiecującą opcją leczenia chorych jest spersonalizowana immunoterapia. W drugiej połowie 2018 roku na terenie Unii Europejskiej zostały zarejestrowane 2 tego typu terapie – aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA®) oraz tisagenlecleucel (produkt leczniczy Kymriah®) [58, 59].

Terapia AXI-CEL (aksykabtagen cyloleucel, produkt leczniczy Yescarta) [60, 61], polega na zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR-T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*), wiążących się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 (tj. skierowane przeciw CD19) i zdrowymi limfocytami B [60, 62].

AXI-CEL jest przygotowywany specjalnie dla danego pacjenta z własnych zmodyfikowanych białych krwinek pacjenta i przeznaczony do jednorazowego podania (infuzja dożylna). Aby przygotować swoiste dla danego pacjenta leczenie AXI-CEL (docelową infuzję AXI-CEL) najpierw od pacjenta pobiera się limfocyty T w procesie leukaferazy, która obejmuje pobranie krwi pełnej do separatora oraz oddzielenie limfocytów T (proces trwa 3–6 h i może wymagać powtórzenia). Uzyskane w ten sposób limfocyty są następnie genetycznie modyfikowane w warunkach *ex vivo* metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (CAR, ang. *chimeric antigen receptor*) zawierającego mysi jednołańcuchowy fragment Fv (scFv, ang. *single chain variable fragment*) anty-CD19 połączony z domenami kostymulującymi CD-28 i CD3-zeta. Żywotne limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i z powrotem wprowadzane za pomocą infuzji do organizmu pacjenta (po około 3–4 tygodniach), gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19:

- po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z docelowymi komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe,
- dochodzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin,
- powyższa sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek nowotworowych prezentujących CD19 (Rysunek 4) [60].

Rysunek 4.
Immunoterapia AXI-CEL (opracowanie na podstawie [60, 63])



2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

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

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- EFS – przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event free survival*) definiowane jako czas do konkretnego określonego w protokole badania zdarzenia np. rozpoczęcia kolejnej linii leczenia, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub wystąpienia określonego typu odpowiedzi na leczenie [64–66].

W ocenie skuteczności terapii DLBCL stosuje się również punkty związane z metaboliczną i/lub radiologiczną¹ odpowiedzią na leczenie:

- ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), obejmująca CR i PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [64–66].

W ocenie skuteczności leczenia DLBCL stosuje się kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej (International Working Group (IWG) Response Criteria for Malignant Lymphoma) stworzone w ramach International Harmonization Project in Lymphoma 2007 (Tabela 13) [66]. Najnowszymi dostępnymi kryteriami oceny skuteczności leczenia DLBCL są kryteria IWG z 2014 roku z Lugano (Tabela 14) [67].

Ocena bezpieczeństwa terapii DLBCL najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [68, 69],

¹ Ocenę metaboliczną bada się z zastosowaniem pozytonowej tomografii emisyjnej połączonej z tomografią komputerową (PET-CT; ang. *Positron emission tomography computed tomography*), natomiast odpowiedź radiologiczną z zastosowaniem tomografii komputerowej.

- zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*), który definiuje się jako potencjalnie zagrażająca życiu toksyczność występująca po podaniu naturalnych przeciwciał, przeciwciał o podwójnej swoistości (ang. *bispecific antibody*) oraz po podaniu immunoterapii adoptywnej limfocytami CAR-T [64, 65, 70].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Najnowsza, opublikowana wersja CTCAE to wersja 5.0. Od jesieni 2022 jest dostępna wersja 6.0. W badaniu dla wnioskowanej terapii (badaniu ALYCANTE) zostały zastosowane kryteria CTCAE w wersji 5.0 [71, 72].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [73].

Z uwagi na znaczny wpływ choroby nowotworowej na życie pacjentów w badaniach wykorzystuje się kwestionariusze umożliwiające ocenę ich jakości życia. Podstawowym ogólnym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz ten zawiera 30 pytań składających się na trzy domeny:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [74].

Często stosowanym kwestionariuszem w ocenie jakości życia osób z nowotworem jest także europejski kwestionariusz Euro-Quality of Life (EQ-5D). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisywany jest stan zdrowia w oparciu o 5 kategorii tj:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból/dyskomfort
- niepokój/przygnębienie [75].

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

Tabela 13.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z 2007 roku [66]

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

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

Tabela 14.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z Lugano z 2014 roku [67]

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

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

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

FDG – fludeoksyglukoza; PET CT - pozytonowa tomografia emisyjna oraz tomografia komputerowa (ang. Positron Emission Tomography and Computed Tomography);

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

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

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnych zaleceń postępowania terapeutycznego w 2. linii leczenia opornego lub nawrotowego DLBCL zidentyfikowano łącznie 12 opublikowanych opracowań. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji i wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 15).

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

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2020	[1]
Wytyczne zagraniczne			
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach, w tym w DLBCL	2023	[53]
British Committee for Standards in Hematology (BCSH)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2016	[76]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2015	[77]
	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w pozawęzłowym DLBCL	2016	[78]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Konsensus w sprawie zaleceń dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach występujących u osób starszych, w tym w DLBCL	2018	[79]
	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w trakcie 2. fazy pandemii COVID-19 w agresywnych chłoniakach, w tym w DLBCL	2021	[80]
German Society for Hematology and Medical Oncology / Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2022	[81]
Spanish Lymphoma Group (GELTAMO)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w DLBCL	2018	[82]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach nieziarniczych, w tym w DLBCL	2016	[83]
	Ocena skuteczności stosowania polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-SCT	2020	[84]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chłoniakach z komórek B, w tym w DLBCL i HGBL	2023	[85]

Wśród rekomendowanych opcji terapeutycznych w opornym lub nawrotowym DLBCL i HGBL wymienić należy chemioterapię, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona oraz lenalidomid. Należy jednak zaznaczyć, że wybór konkretnego schematu zależy od stanu zdrowia pacjenta, spodziewanej toksyczności konkretnej terapii oraz możliwości pobrania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeprowadzenia transplantacji [1].

Zasadniczym i podstawowym celem leczenia 2. linii jest zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą ASCT [1]. W przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, niekwalifikujących się do ASCT, wytyczne PTOK 2020, DGHO 2022, NICE 2020 oraz NCCN 2023 jako opcję terapeutyczną wskazują polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem [81, 84, 85]. Ponadto NCCN wśród preferowanych opcji stosowanych u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT wymienia tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz terapię CAR-T [85].

Wytyczne NCCN 2023 jako jedyne odnoszą się do zaleceń postępowania terapeutycznego w HGBL będącego podtypem DLBCL. Wskazano w nich, że postępowanie w chorobie opornej lub nawrotowej jest analogiczne do tego przedstawionego dla DLBCL (Tabela 16) [85].

Warto zaznaczyć, że większość przytoczonych w niniejszym rozdziale dokumentów z wytycznymi zostało opublikowanych przed zarejestrowaniem terapii AXI-CEL w 2. linii leczenia DLBCL i HGBL (2022 rok). Co więcej, pierwsze opublikowane w postaci pełnotekstowej dane dotyczące wyników skuteczności AXI-CEL w 2. linii leczenia pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT pochodzą z września 2023 roku, co jest prawdopodobną przyczyną braku uwzględnienia tej terapii w treści wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 16.
Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania w 2. linii leczenia opornego lub nawrotowego DLBCL i HGBL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT

Terapia	DLBCL						DLBCL i HGBL
	PTOK 2020	ESMO 2015–2021	BCSH 2016	DGHO 2022	NICE 2016–2020	AHS 2023	NCCN 2023 ^b
	ASCT-	ASCT-	ASCT +/-	ASCT-	ASCT-	ASCT-	ASCT-
AXI-CEL							x
Lizokaptagen maraleucel	x	√	x	√	x	√ ^a	√
Tafasytamab + lenalidomid	x	x	x	√	x	x	√
Polatuzumab wedotyny + BR	x	x	x	√	x	x	√ ^d
Chemioterapia +/- rytuksymab	x	√	√	√	√	√	√
Brentuksymab wedotyny	x	x	x	x	x	x	√
Ibrutynib	x	x	x	x	x	x	√
Lenalidomid	x	x	x	x	x	x	√
Auto-SCT	x	x	√	x	x	√	x
Allo-SCT (w uzasadnionych przypadkach)	x	x	x	x	x	x	x

ASCT- – wytyczne odnoszące się do osób niekwalifikujących się do transplantacji, SCT +/- – wytyczne nie precyzują statusu kwalifikacji pacjentów do transplantacji.

a) Wytyczne AHS 2023 wskazują na CAR-T bez wskazania konkretnych rodzajów terapii.

b) Spośród wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej wyłącznie dokument NCCN 2023 odnosi się do opcji terapeutycznych w leczeniu HGBL będącego podtypem DLBCL wskazując, że metody postępowania w 2. linii leczenia są analogiczne do tych stosowanych w DLBCL.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku leki w terapii nawrotowego lub opornego DLBCL są finansowane w Polsce w ramach:

- programu lekowego B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)
- katalogu chemioterapii,
- katalogu otwartego (załącznik A) [86].

Pacjenci z DLBCL mają również dostęp do procedury ASCT i allo-SCT, które są finansowane w ramach:

- katalogu świadczeń dodatkowych (leczenie szpitalne – procedura ASCT) [87].

PROGRAM LEKOWY B.12 FM „LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85)

W ramach programu lekowego B.12 FM u pacjentów z DLBCL po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia i z brakiem kwalifikacji do ASCT finansowane są następujące schematy leczenia:

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem,
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem [86].

W ramach programu u pacjentów z rozpoznaniem DLBCL finansowane są 2 terapie CAR-T tj. AXI-CEL oraz tisagenlecleucel, przy czym kryterium kwalifikacji do obu terapii obejmuje zastosowanie co najmniej 2 wcześniejszych linii leczenia. Ponadto dla pacjentów ze zdiagnozowanym chłoniakiem złośliwym, obejmującym kod ICD-10 C85.7 finansowany jest piksantron, ale jest to terapia, do której kwalifikowani są pacjenci po przebytych 2 lub 3 wcześniejszych liniach leczenia [86].

KATALOG CHEMIOTERAPII

Poniżej (Tabela 17, Tabela 18) przedstawiono wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu chemioterapii we wskazaniu chłoniak niezziarniczny rozlany B (ICD 10: C83.3) i „Inne określone postacie

chłoniaka niezziarnicznego” (kod ICD-10 C85.7) [86]. W ramach katalogi chemioterapii refundowane są m.in. lenalidomid, bendamustyna i rytuksymab w wchodzące w skład schematów z tafasytamabem (lenalidomid) i polatuzumabem (bendamustyna i rytuksymab) finansowanych w ramach Programu lekowego B12. FM.

Tabela 17.

Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C83.3 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) [86]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Bleomycyna	Bleomedac	B	Lz
Chlorambucyl	Leukeran	B	Rp
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe	B	Rpz
	Cisplatinum Accord	B	Rp
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Endoxan (tabletki)	B	Rp
Cytarabina	Alexan	B	Lz
Dakarbazyna	Detimedac	B	Rp
Doksorubicyna	Adriblastina PFS, Doxorubicinum Accord	B	Lz
	Doxorubicin-Ebewe	B	Rp
Doksorubicyna Liposomalna	Myocet	B	Rpz
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	B	Lz
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	B	Rp
	Etopozyd Accord	B	Lz
Fludarabina	Fludara Oral	B	Rp
Gemcytabina ^a	Gemcitabinum Accord, Gempol	B	Lz
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	B	Rp
Ifosfamid	Holoxan	B	Lz
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	B	Lz
	Carboplatin-Ebewe	B.	Rp
Kladrybina	Biodribin	B	Lz
Melfalan	Alkeran	B	Rp
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	B	Rp
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Lz
	Methotrexat-Ebewe (tabletki)	B	Rp
	Methotrexat Accord (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Rpz
Oksaliplatyna	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatinum Accord	B	Lz
Pegaspargasum	Oncaspar	B	Rpz.
Pteryksafor	Mozobil	B	Rp
Rytuksymab	MabThera, Riximyo, Ruxience	B	Rpz

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Tioguanina	Lanvis	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp
Lenalidomid ^b	Revlimid, Polalid, Linorion, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas, Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva	B	Rpz.

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

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

b) Finansowany w ramach wskazani kodu C83 (chłoniaki niezłaznicze rozlane) w przypadku: leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

Tabela 18.

Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [86]

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

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
	Methotrexat-Ebewe (tabletki)	B	Rp
	Methotrexat Accord (koncentrat do sporządzania roztworu)	B	Rpz
Oksaliplatyna	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatinum Accord	B	Lz
Pegaspargasum	Oncaspar	B	Rpz.
Pleryksafor	Mozobil	B	Rp
Rytuksymab	MabThera, Riximyo, Ruxience	B	Rpz
Tioguanina	Lanvis	B	Rp
Winkrystyna	Vincristine Teva	B	Rp
Refundacja wyłącznie w ramach kodu ICD-10: C85.7			
Bendamustyna^c	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva	B	Rp
Bortezomib^d	Bortezomib Zentiva	B	Rpz

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

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

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

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

KATALOG OTWARTY

Poniżej (Tabela 19) przedstawiono wykaz leków refundowanych ujętych w katalogu otwartym we wskazaniu chłoniak nieziarniczny rozlany B (ICD 10: C83.3) i „Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego” (kod ICD 10 C85.7) [86].

Tabela 19.

Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) wskazane dla ICD 10: C83.3 chłoniaki nie Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) i ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych, w tym dla ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [86]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Wysokość dopłaty pacjenta	Kat. dost.
Deksametazon*	Demezon, Dexamethasone Krka, Dexamethasone KRKA, Pabi-dexamethasone	ryczałt	6,38–56,89 zł	Rp
Metyloprednizolon**	Medrol, Metypred	ryczałt	4,29–11,38 zł	Rp
Prednizon**	Encorton,	ryczałt	0–10,51 zł	Rp.
Prednizolon**	Encortolon**, Predasol	ryczałt	4,27–7,14 zł	Rp

*Wskazanie obejmujące leczenie nowotworów złośliwych

**Wskazanie obejmujące leczenie białaczek i chłoniaków

PROCEDURA ASCT

Procedura ASCT i allo-SCT finansowana jest w ramach świadczeń hematologii (hospitalizacja – pakiet onkologiczny). Opis i koszty przeprowadzenia procedury przeszczepu reguluje Zarządzenie nr

126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2023 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [88].

Tabela 20.
Procedura przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych udzielanych w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia [88]

Procedura	Produkt rozliczeniowy NFZ		Wartość
	Kod	Nazwa	
ASCT	5.52.01.0001479	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów	1 986,00 zł
	5.52.01.0001479	Diagnostyka potencjalnego dawcy narządów	1 986,00 zł
allo-SCT	5.51.01.0016022	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA	131 068,00 zł
	5.51.01.0016023	Przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego	262 079,00 zł

4.2. Rekomendacje finansowe agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA dotyczących finansowania AXI CEL w leczeniu 2. linii nawrotowego lub opornego DLBCL i HGBL pacjentów niekwalifikujących się do ASCT przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz zagranicą, tj: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS), Niemczech (IQWiG) i w Kanadzie (CADTH). W wyniku powyższego przeszukania odnaleziono rekomendację francuskiej agencji HAS, która pozytywnie odnosi się do finansowania AXI-CEL u pacjentów z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu, a więc we wskazaniu zgodnym z rejestracją EMA, które nie wyodrębnia kwalifikacji lub braku kwalifikacji do ASCT. W przypadku pozostałych agencji nie odnaleziono żadnej rekomendacji dotyczącej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy. Fakt ten można tłumaczyć tym, że pierwsze opublikowane w formie pełnotekstowej dane dotyczące wyników skuteczności AXI-CEL w 2. linii leczenia pacjentów z DLBCL niekwalifikujących się do ASCT pochodzą z września 2023 roku [89].

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy

Jak przedstawiono w Rozdz. 4.1 obecnie pacjenci z DLBCL po zastosowaniu co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia, którzy nie kwalifikują się do procedury ASCT mają dostęp w ramach programu lekowego B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85), do:

- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem,
- tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem [86].

Zgodnie z danymi NFZ w 2022 roku terapię z zastosowaniem polatuzumabu wedotyny otrzymało 125 pacjentów, natomiast w I połowie 2023 roku było to już 146 chorych. Ze względu na fakt, że tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem jest refundowany od maja 2023 roku, a więc w relatywnie krótkim okresie, dostępne są dane tylko za 2 miesiące – schemat tafasytamab z lenalidomidem otrzymało wtedy 12 pacjentów (Tabela 21).

Tabela 21.
Liczba osób z DLBCL leczonych w ramach programu lekowego B.12 FM

Lek/schemat	Liczba pacjentów	
	2022 rok	I połowa 2023 roku
Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	125 ^a	146
Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem*	x	12

* refundacja od maja 2023 roku, brak raportowanych danych

a) Lek refundowany od maja 2022 roku. Początkowo jego refundacja odbywała się w ramach programu lekowego B.93 „Leczenie chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek b oraz inne chłoniaki b-komórkowe (ICD-10: C83, C85); od stycznia 2023 roku refundowany w ramach programu lekowego B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85),

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

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

Zakres analizy efektywności klinicznej określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz metodyka badań (PICOS) dla analiz HTA

Obszar	Opis
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):</p> <ul style="list-style-type: none">• u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,• oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT)• i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta [6]
Komparator	<ul style="list-style-type: none">• Schemat złożony z tafasytamabu i lenalidomidu (TAF + LEN),• schemat złożony z polatuzumabu wedotyiny, bendamustyny i rytuksymabu (POLA + BR).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none">• Przeżycie całkowite.• progresja choroby,• odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,• bezpieczeństwo terapii,• jakość życia pacjentów.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none">• Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania jednoramienne i badania bez grupy kontrolnej,• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej),• przeglądy systematyczne.

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz pacjenci z chłoniakiem z komórek B o dużym stopniu złośliwości (HGBL):
 - u których wystąpiła oporność lub nawrót choroby w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu,
 - oraz którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (non-ASCT).
 - i spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

6.2. Interwencja

- Aksykabtagen cyloleucel (AXI-CEL) stosowany zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Yescarta [6].

6.3. Komparatory

- Schemat złożony z tafasytamabu i lenalidomidu (TAF + LEN),
- schemat złożony z polatuzumabu wedotyny, bendamustyny i rytuksymabu (POLA + BR).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [91] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów w 2. linii leczenia DLBCL i HGBL, którzy nie kwalifikują się do przeprowadzenia procedury ASCT najczęściej zalecają stosowanie schematów POLA + BR oraz TAF + LEN, które obecnie objęte są refundacją w ramach programu lekowego B.12. [REDACTED]

[REDACTED]. Pozostałe opcje wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej (ibrutinib, lenalidomid w monoterapii, brentuksymab wedotyny i lizokaptagen maraleucel) nie są objęte refundacją w Polsce w omawianym wskazaniu, stąd nie stanowią komparatorów dla AXI-CEL.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- progresja choroby.
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.
- bezpieczeństwo terapii.
- jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka

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

7. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

7.1. Aksykabtagen cyloleucel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC:L01XX70 [6].

MECHANIZM DZIAŁANIA

YESCARTA (aksykabtagen cyloleucel), produkt stosowany w immunoterapii, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domeny kostymulujące CD28 i CD3-zeta aktywują zstępujące kaskady sygnałowe, co prowadzi do aktywacji i proliferacji limfocytów T, a także do nabycia przez nie funkcji efektorowych i wydzielania zapalnych cytokin i chemokin. Ta sekwencja zdarzeń prowadzi do apoptozy i nekrozy docelowych komórek prezentujących CD19 [6].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

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

Każdy worek do jednorazowej infuzji ze swoistym dla danego pacjenta produktem YESCARTA zawiera około 68 ml dyspersji limfocytów CAR-T anty-CD19, co umożliwia otrzymanie docelowej dawki wynoszącej 2 x 10⁶ żywoćnych limfocytów CAR-T anty-CD19/kg masy ciała (zakres od 1 x 10⁶ do 2 x 10⁶ limfocytów/kg) z maksymalną liczbą limfocytów CAR-T anty-CD19 wynoszącą 2 x 10⁸ [6].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każdy worek z produktem YESCARTA zawiera 300 mg sodu [6].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny [6].

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [6].

Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu r/r chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego [6].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt YESCARTA musi być podawany w kwalifikowanych warunkach klinicznych [6].

Terapię produktem YESCARTA należy rozpoczynać zgodnie z wytycznymi i pod nadzorem fachowego personelu medycznego, mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem YESCARTA. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją muszą być dostępne przynajmniej cztery dawki tocilizumabu i sprzęt ratunkowy [6].

Dawkowanie

YESCARTA to produkt przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego.

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

Należy potwierdzić dostępność produktu YESCARTA przed rozpoczęciem limfodeplecji.

Leczenie wstępne (chemioterapia powodującą limfodeplecję)

W 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu YESCARTA należy zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m^2 podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m^2 podawanej dożylnie [6].

Premedykacja

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

Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych steroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu YESCARTA [6].

Monitorowanie

Po infuzji pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnego zespołu uwalniania cytokin (CRS), zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie pojawienia się pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych].

Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz [6].

Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji [6].

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus, HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B (ang. hepatitis B virus, HBV) oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ang. hepatitis C virus, HCV) [6].

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

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego YESCARTA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat [6].

Osoby w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Produkt YESCARTA jest podawany drogą infuzji dożylniej [6].

Produktu YESCARTA nie wolno naświetlać. Nie wolno używać filtra infuzyjnego. Naświetlanie może prowadzić do inaktywacji produktu [6].

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

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt YESCARTA powinien stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice i okulary), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych [6].

Przygotowanie produktu YESCARTA

- Trzeba zweryfikować zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z oznaczeniami na kasecie z produktem YESCARTA.
- Nie wolno wyjmować worka z produktem YESCARTA z kasy w przypadku niezgodności informacji na etykiecie dotyczącej danego pacjenta z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest ten produkt.
- Po potwierdzeniu ID pacjenta worek z produktem YESCARTA należy wyjąć z kasy.
- Należy sprawdzić, czy dane pacjenta na etykiecie kasy są zgodne z oznaczeniem na etykiecie worka.
- Przed rozmrożeniem należy sprawdzić, czy worek z produktem nie ma jakichkolwiek uszkodzeń. W razie uszkodzenia worka należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi (lub niezwłocznie przekazać informację do firmy Kite).
- Worek do infuzji należy umieścić w drugim jałowym worku, zgodnie z lokalnymi wytycznymi.
- Produkt YESCARTA powinien być rozmrażany w temperaturze wynoszącej około 37°C w kąpielii wodnej lub metodą suchego rozmrażania do momentu, gdy w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Zawartość worka należy delikatnie wymieszać, aby rozprowadzić grudki materiału komórkowego. Jeśli nadal widoczne są grudki materiału komórkowego, należy kontynuować delikatne mieszanie zawartości worka. Powinno to doprowadzić do rozproszenia małych grudek materiału komórkowego. Produktu YESCARTA nie należy myć, wirować ani powtórnie odtwarzać zawiesiny na nowych nośnikach przed infuzją. Rozmrażanie powinno trwać około 3–5 minut.
- Po rozmrożeniu produkt YESCARTA zachowuje trwałość w temperaturze pokojowej (od 20°C do 25°C) do 3 godzin [6].

Podawanie

- Tylko do stosowania autologicznego.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy powinny być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania.
- Nie wolno używać filtra do deplekcji leukocytów.
- Zaleca się założenie centralnego dostępu żylnego w celu podania produktu YESCARTA.
- Ponownie zweryfikować tożsamość pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem YESCARTA.
- Przed infuzją wypełnić zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu (0,154 mmol sodu/ml).

- Podać w infuzji całą zawartość całego worka z produktem YESCARTA w ciągu 30 minut za pomocą pompy grawitacyjnej lub przewodowej. Po rozmrożeniu produkt YESCARTA jest trwały w temperaturze pokojowej do 3 godzin.
- Delikatnie masować worek podczas infuzji produktu YESCARTA, aby zapobiec tworzeniu się grudek materiału komórkowego.
- Po podaniu w infuzji całej zawartości worka, przepłukać zestaw do infuzji roztworem chlorku sodu (0,154 mmol sodu/ml) z tą samą prędkością infuzji, aby upewnić się, że produkt YESCARTA został podany w całości [6].

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Produkt YESCARTA zawiera zmodyfikowane genetycznie komórki ludzkiej krwi. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego. Wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem YESCARTA (odpady stałe i ciekłe) należy przetwarzać i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi bezpieczeństwa biologicznego [6].

PRZECIWWSKAZANIA

Aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA) jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą [6].

Należy uwzględnić również przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej [6].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem aksykabtagenu cyloleucelu (produkt leczniczy YESCARTA) przedstawiono poniżej (Tabela 24) [6].

Tabela 24.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych aksykabtageniem cyloleucelem

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia nieswoistymi patogenami, zakażenie wirusowe, zakażenie bakteryjne, gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, limfopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, zespół uwalniania cytokin, zmniejszenie stężenia immunoglobulin, hipogammaglobulinemia, odwodnienie, zmniejszone łaknienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipoalbuminemia, hyperglikemia, majaczenia, bezsenność, encefalopatia, drżenie, ból głowy, zawroty głowy, tachykardia, arytmia, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, kaszel, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha, nudności, zwiększona aktywność transaminaz, wysypka, zaburzenia ruchowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk, zmęczenie, dreszcze	zakażenie grzybicze, koagulopatia, nadwrażliwość, hipokaliemia, hipokalcemia, hipoalbuminemia, odwodnienie, zmniejszenie masy ciała, lęk, zaburzenia afektywne, ataksja, drgawki, w tym stan padaczkowy, hemipareza, paraliż twarzy, neuropatia obwodowa, mioklonie, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca, zakrzepica, niewydolność oddechowa, hipoksja, wysięk opłucnowy, odma opłucnowa, duszność, zapalenie błony śluzowej nosa, dysfagia, suchość w jamie ustnej, hiperbilirubinemia, zaburzenia czynności nerek, ból, zaburzenia widzenia

STATUS REJESTRACYJNY

Aksykabtagen cyloleucel (produkt leczniczy YESCARTA, podmiot odpowiedzialny Kite Pharma EU B.V.) otrzymał w dniu 23 sierpnia 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [6]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkt leczniczy YESCARTA jest obecnie refundowany w Polsce w ≥ 2 linii leczenia DLBCL lub HGBL lub TFL lub PMBCL w ramach programu lekowego B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)” [86].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym w Polsce preparatem zawierającym aksykabtagen cyloleucelu jest Yescarta, którego wytwórcą jest firma podmiot odpowiedzialny Kite Pharma EU [92].

7.2. Tafasytamab

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC:L01FX12 [56].

MECHANIZM DZIAŁANIA

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. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez:

- zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty $T\gamma\delta$ i fagocyty;
- bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę) [56].

Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał [56].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Biały do lekko żółtego liofilizowany proszek [56].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Tafasytamab (MINJUVI) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (autologous stem cell transplant, ASCT) [56].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Tafasytamab musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z nowotworami [56].

Zalecana premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. W przypadku pacjentów, u których podczas pierwszych trzech infuzji nie występowały reakcje związane z infuzją, premedykacja przed podaniem kolejnych infuzji jest nieobowiązkowa. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon) [56].

Zalecana dawka tafasytamabu to 12 mg na 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 [56].

Każdy cykl trwa 28 dni.

Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu [56].

Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego [56].

Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji tafasytamabu w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności [56].

Tafasytamab jest przeznaczony do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu. W przypadku pierwszej infuzji w cyklu 1 szybkość podawania infuzji dożylnej powinna wynosić 70 ml/h przez pierwsze 30 minut. Następnie należy zwiększyć szybkość, aby zakończyć podawanie pierwszej infuzji w czasie 2,5 godziny [56].

Wszystkie kolejne infuzje należy podawać w czasie 1,5 godziny do 2 godzin. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zalecane modyfikacje dawki. Tafasytamabu nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tego samego drenu do infuzji [56].

Tafasytamabu (produktu leczniczego MINJUVI) nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie [56].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [56].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tafasytamabem przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tafasytamabem [56])

Tabela 25.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tafasytamabem [56]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne zakończone zgonem (np. aspergiloza oskrzelowo-płucna, zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc i zakażenie dróg moczowych), gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, osłabienie łaknienia, duszność, kaszel, biegunka, zaparcia, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, np. wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa), ból stawów, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, astenia (w tym ogólne złe samopoczucie), uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka	posocznica (w tym posocznica neutropeniczna), rak podstawnokomórkowy, limfopenia, hipogammaglobulinemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, ból głowy parestezja, opaczne odczuwanie smaku, zaostrenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, nieżyt nosa, hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferaz (w tym wzrost aktywności AlAT lub AspAT), wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy, świąd, wypadanie włosów, rumień, nadmierna potliwość, bóle pleców, skurcze mięśni, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, reakcja związana z infuzją

STATUS REJESTRACYJNY

Tafasytamab (produkt leczniczy MINJUVI, podmiot odpowiedzialny Incyte Biosciences Distribution B.V) otrzymał 21 sierpnia 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [56].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku tafasytamab (produkt leczniczy MINJUVI) w skojarzeniu z lenalidomidem jest finansowany w ramach programu lekowego B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)” [86].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym w Polsce preparatem zawierającym tafasytamab jest MINJUVI, którego wytwórcą jest Incyte Biosciences Distribution B.V [92].

7.3. Lenalidomid

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04 [93].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwingiogenetyczne, proerytupoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu *Natural Killer* (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty [93].

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q [93].

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym [93].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone symbolem „REV 2.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu [93].

Revlimid 5 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 5 mg”. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu [93].

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde: Jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 7.5 mg”. Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu [93].

Revlimid 10 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 10 mg”. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu [93].

Revlimid 15 mg kapsułki twarde: Jasnoniebieskie/białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 15 mg”. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu [93].

Revlimid 20 mg kapsułki twarde: Niebiesko-zielone/jasnoniebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 20 mg”. Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu [93].

Revlimid 25 mg kapsułki twarde: Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 25 mg”. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu [93].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szpiczak mnogi

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych [93].

Produkt Revlimid w terapii skojarzonej z deksametazonem, z bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu [93].

Produkt Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia [93].

Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych

z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe [93].

Chłoniak z komórek płaszczka

Produkt Revlimid w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [93].

Chłoniak grudkowy

Produkt Revlimid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – *follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a) [93].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem Revlimid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [93].

We wszystkich wskazaniach:

- dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych,
- dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem,
- w przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu,
- jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę; jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia [93].

Dawkowanie

Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne [93].

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4, 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie

ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby [93].

Szczegóły dotyczące etapów zmniejszania dawki oraz zaleceń w przypadku trombocytopenii i neutropenii zaprezentowano w CHPL [93].

Sposób podawania

Podanie doustne . Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez [93].

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia [93].

PRZECIWWSKAZANIA

Lenalidomid jest przeciwwskazany:

- w nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- u kobiet ciężarnych,
- u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu
- zapobiegania ciąży [93].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid przedstawiono poniżej [93].

Tabela 26.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [93]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ogółem	
zapalenie płuc ^{a,b} , zakażenie górnych dróg oddechowych ^a , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^a , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli ^a , zapalenie błony śluzowej nosa, neutropenia ^{a,b,c} , trombocytopenia ^{a,b,c} , niedokrwistość ^a , zaburzenia krwotoczne ^c , leukopenia, limfopenia, hipokaliemia ^{a,b} , hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia ^a , hiponatremia ^a , odwodnienie ^b , zmniejszone łaknienie ^b , zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, neuropatie obwodowe ^b , parestezja, zawroty głowy ^b , drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy, zaćmy, niewyraźne widzenie, epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ^c , głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{a,b,c} , niedociśnienie tętnicze ^b , duszność ^{a,b} , krwawienie z nosa ^c , kaszel, biegunka ^{a,b} , zaparcie ^a , ból brzucha ^b , nudności, wymioty ^b , niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, zwiększona aktywność, aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, wysypki ^b , świąd, osłabienie mięśni ^b , kurcze mięśni, ból kości ^a , ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców ^{a,b}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów ^a , niewydolność nerek (włączając ostre przypadki) ^{a,b} , zmęczenie ^{a,b} , obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka ^{a,b} , astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze), zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	posocznica ^{a,b} , zapalenie błony śluzowej nosa zakażenie płuc ^b , zakażenie układu moczowego ^b , zapalenie zatok ^a , gorączka neutropeniczna ^{a,c} , pancytopenia ^a , niedoczynność tarczycy, hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia ^d , ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia ^b , neuralgia, dyzestezja, zmniejszona ostrość widzenia, migotanie przedsionków ^{a,b} , bradykardia, nadciśnienie tętnicze, wybroczyny ^c , zaburzenia głosu, krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł) ^{b,c} , utrudnione polykanie, uszkodzenie komórek wątroby ^b , nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ^a , hiperbilirubinemia, pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień, obrzęki stawów, krwiomocze ^c , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu, zaburzenia wzroku, ból w klatce piersiowej ^{a,b} , letarg, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, upadki, stłuczenia ^{a,b}
3.–4. stopnia	
neutropenia ^{a,b,c} , trombocytopenia ^{a,b,c} , niedokrwistość ^a , leukopenia, limfopenia, neuropatie obwodowe ^b , epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej ^c , głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{a,b,c} , zmęczenie ^{a,b}	zapalenie płuc ^{a,b} , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^a , zapalenie tkanki łącznej ^a , posocznica ^{a,b} , zakażenie płuc ^b , zapalenie oskrzeli ^a , zakażenie układu oddechowego ^b , zakażenie układu moczowego ^b , zakażenie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, ostra białaczka szpikowa ^a , zespół mielodysplastyczny ^a , rak płaskonabłonkowy skóry ^{a,c,e} , gorączka neutropeniczna ^{a,c} , pancytopenia ^a , niedokrwistość hemolityczna, hipokaliemia ^{a,b} , hiperglikemia, hipokalcemia ^a , cukrzyca ^a , hipofosfatemia, hiponatremia ^a , hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie ^b , zmniejszone łaknienie ^b , zmniejszenie masy ciała, depresja, bezsenność, epizody mózgowo-naczyniowe ^a , zawroty głowy ^b , omdlenia ^b , neuralgia, zaćma, zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki) ^{a,c} , migotanie przedsionków ^{a,b} , zastoinowa niewydolność serca ^a , tachykardia, niewydolność serca ^{a,b} , choroba niedokrwienna serca ^a , zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze ^b , nadciśnienie tętnicze, ostre wyczerpanie oddechowe ^a , duszność ^{a,b} , ból opłucnowy ^b , hipoksja ^b , krwawienie z przewodu pokarmowego ^{a,b,c} , niedrożność jelita cienkiego ^b , biegunka ^b , ból brzucha ^b , zaparcie ^a , nudności, wymioty ^b , zastój żółci ^a , hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby ^b , zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ^a , wysypki ^b , osłabienie mięśni ^b , ból kości ^a , ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców ^{a,b}), obrzęk obwodowy, gorączka ^{a,b} , astenia

Rd – lenalidomid, deksametazon; RMP – lenalidomid, melfalan, prednizon; VRd – bortezomib, lenalidomid, deksametazon; *Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Revlimid w schemacie Rd, RMP, VRd. a) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

b) Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. c) Szczegóły w ChPL w sekcji Opis wybranych działań niepożądanych.

d) Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku. e) W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabela 27.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
brak	nadczynność tarczycy

STATUS REJESTRACYJNY

Lenalidomid (produkt leczniczy Revlimid, podmiot odpowiedzialny Celgene Europe B.V.) otrzymał w dniu 14 czerwca 2007 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 16 lutego 2017 roku [93].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku, produkty lecznicze: Revlimid®, Polalid, Linorion, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Aurovitas, Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva: Kleder są dostępne w ramach katalogu chemioterapii [86].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Dostępne w Polsce preparaty lenalidomidu przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.

Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [92]

Preparat	Wytwórca
Revlimid	Celgene Europe B.V.* Celgene Europe Limited** Celgene Distribution B.V.**
Lenalidomide Accord	Accord Healthcare Limited*** Pharmadox Healthcare Ltd.**
Kleder	Stada Arzneimittel AG*
Lenalidomide Aurivitas	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.*
Lenalidomide Fresenius Kabi	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.*
Lenalidomide Gedeon Richter	Gedeon Richter Plc.*
Lenalidomide G.L.*	G.L. Pharma GmbH
Lenalidomide Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Lenalidomide Grindeks	AS Grindeks*
Lenalidomide Krka	Krka, d.d., Novo mesto d.o.o.*
Lenalidomide Medical Valley	Medical Valley Invest AB*

Preparat	Wytwórca
Lenalidomide Mylan	Mylan Ireland Limited*
Lenalidomide Pharmascience	Pharmascience International Limited*
Lenalidomide Sandoz	Sandoz GmbH
Lenalidomide Teva	Teva B.V.*
Lenalidomide Zentiva	Zentiva, k.s.*
Linorion	Orion Corporation*
Polalid	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.*

*Podmiot odpowiedzialny.

**Wytwórca.

7.4. Polatuzumab wedotyny

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX14 [57].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Częsteczka polatuzumabu wedotyny składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w > 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy [57].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu). Biała do szarawobiałej, liofilizowana masa.[57]

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (R-CHP) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych

komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.[57]

Produkt leczniczy Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.[57]

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.[57]

Dawkowanie

Chłoniak rozlany z dużych komórek B - Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną

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. Produkt leczniczy Polivy, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Polivy zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m² pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m² pc. w 1. dniu każdego cyklu. W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w dawce 1,8 mg/kg masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej > 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczać dawki 240 mg na cykl.[57]

Sposób podawania

Produkt leczniczy Polivy jest przeznaczony do podawania dożylnego.[57]

Dawkę początkową produktu leczniczego Polivy należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. W trakcie wlewu i przez co najmniej 90 minut po zakończeniu podawania dawki początkowej, pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją i (lub) reakcji nadwrażliwości.[57]

Jeśli wcześniejsza infuzja była dobrze tolerowana, kolejną dawkę produktu leczniczego Polivy można podać we wlewie trwającym 30 minut, a pacjentów należy monitorować w trakcie wlewu i przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu.[57]

Produkt leczniczy Polivy musi być rozpuszczony i rozcieńczony przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Powinien być podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.[57]

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz aktywne, poważne zakażenia.[57]

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem polatuzamabu wedotyny (produkt leczniczy Polivy) przedstawiono poniżej.[57]

Tabela 31.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem polatuzamabu wedotyny (produkt leczniczy Polivy) u pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy w badaniach klinicznych.[57]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ogółem	
zapalenie płuc ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, neuropatia obwodowa, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej ^f , ból brzucha, łysienie ^e , gorączka, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała, reakcja związana z infuzją	posocznica ^a , zakażenie wirusem opryszczki ^a , zakażenie cytomegalowirusem, zakażenie dróg moczowych ^e , limfopenia, pancytopenia, hipokalcemia, hipoalbuminemia, zawroty głowy, zapalenie płuc, duszność ^e , świąd, zakażenia skóry ^e , wysypka ^e , suchość skóry ^e , ból stawów, ból mięśni ^e , obrzęk obwodowy ^e , dreszcze, zwiększona aktywność aminotransferaz, zwiększona aktywność lipazy ^b , hipofosfatemia

^a ADR zakończone zgonem; ^b ADR obserwowane wyłącznie u pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL; ^e ADR obserwowane wyłącznie u pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii.

STATUS REJESTRACYJNY

Polatuzumab wedotyny (produkt leczniczy Polivy, podmiot odpowiedzialny Roche Registration GmbH) otrzymał w dniu 16 stycznia 2020 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało przedłużone 3 grudnia 2021 roku.[57]

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2023 roku produkt leczniczy Polivy jest obecnie refundowany w Polsce w ≥2 linii leczenia DLBCL lub HGBL lub TFL lub PMBCL w ramach programu lekowego B.12 FM „Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe (ICD 10: C82, C83, C85)” [86].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Tabela 32.

Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL[92]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny
Polivy 30 mg	Roche Registration GmbH

Preparat	Podmiot odpowiedzialny
Polivy 140 mg	Roche Registration GmbH

7.5. Bendamustyna i rytuksymab

Polatumumab wedotyny stosowany jest w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. Obie substancje refundowane są w ramach katalogu chemioterapii (Tabela 29):

Tabela 29.

Charakterystyka bendamustyny oraz rytuksymabu wchodzących w skład schematu POLA + BR stanowiącego komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności poszczególnych [86]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	OD.	Kat. dost.
Katalog chemioterapii			
Rytuksymab	MabThera, Riximyo, Ruxience	B	Rpz
Bendamustyna	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine STADA, Bendamustine Zentiva	B	Rp

B – bezpłatne dla pacjenta; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

8. Bibliografia

1. Warzocha K. (2020) Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok* 2:411–438.
2. Kwak JY. (2012) Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Korean J Intern Med* 27:369–377.
3. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, Bachanova V, Costa C, Glenn MJ, Chavez JC, Calzada O, Lansigan F, Nasheed H, Barta SK, Zhou Z, i in. (2017) Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol* 92(2):161–170.
4. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, i in. (2020) Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 38(2):155–165.
5. Duell J, Abrisqueta P, Andre M. (2023) Five-year efficacy and safety of tafasitamab in patients with relapsed or refractory DLBCL: Final results from the phase II L-MIND study. Dostęp: https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=0CAIQw7AJahcKEwiQI-7otL3_AhUAAAAAHQAAAAAQAg&url=https%3A%2F%2Fwww.morphosys.com%2Fde%2Fmedia%2F996%2Fdownload&psig=AOvVaw0liURDVOiUPVfDzuEpVLnO&ust=1686648297698722.
6. (2023) ChPL Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
7. Nowa lista leków refundowanych - Menedżer Zdrowia – Termedia. Dostęp: <https://www.termedia.pl/mz/Nowa-lista-lekow-refundowanych,46628.html> (7.8.2023).
8. EMA. (2022) Yescarta. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/yescarta-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
9. (2023) YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel) for Treatment of 2L R/R Large B-Cell Lymphoma | HCP. Dostęp: <https://www.yescartahcp.com/2l-large-b-cell-lymphoma> (7.8.2023).
10. Commissioner O of the. (2020) FDA approves CAR-T cell therapy to treat adults with certain types of large B-cell lymphoma. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-car-t-cell-therapy-treat-adults-certain-types-large-b-cell-lymphoma> (7.8.2023).
11. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, Ghobadi A, Rapoport AP, McGuirk J, Pagel JM, Muñoz J, Farooq U, van Meerten T, Reagan PM, Sureda A, i in. (2022) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 386(7):640–654.
12. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, Rapoport AP, Sureda A, Jacobson CA, Farooq U, van Meerten T, Ulrickson M, Elsayy M, Leslie LA, Chaganti S, i in. (2023) Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 389(2):148–157.
13. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F. (2023) Axicabtagene Ciloleucel As Second Line Therapy for Large B Cell Lymphoma in Transplant Ineligible Patients. Final Analysis of ALYCANTE, a Phase 2 LYSA Study. Abstract #S233 EHA Meeting. Dostęp: <https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/387933/roch.houot.axicabtagene.ciloleucel.as.second-line.therapy.for.large-b-cell.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Daxicabtagene>.
14. Chłoniak grudkowy oraz DLBCL – priorytety refundacyjne w hematologii w 2023 roku. Dostęp: <https://hematoonkologia.pl/aktualnosci/news/id/5956-chloniak-grudkowy-oraz-dlbcl-priorytety-refundacyjne-w-hematologii-w-2023-roku> (7.8.2023).
15. (2021) Chłoniak - podział, objawy, przyczyny, leczenie, rokowania [WYJAŚNIAMY]. Dostęp: <https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-nowotworowe,chloniak-ziarniczny-i-nieziarniczny---objawy-i-leczenie,artykul,1586362.html> (14.4.2023).
16. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałązka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 7(6):3280–3286.
17. Lackowska B, Gruchała A, Jaszcz-Gruchała A, Rolski J, Zemelka T, Dańda D, Ryś J. (2012) Diagnostic, predictive and prognostic verification of DNA flow cytometric measurements performed at diagnosis for non-Hodgkin's lymphoma adult patients. *Pol J Pathol* 63(1):18–24.
18. Prochorec-Sobieszek M. (2016) Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B - ważne zmiany. *Hematologia* 7(4):261–272.
19. WHO. ICD-11 codes. Dostęp: <https://icd.who.int/> (7.2.2019).

20. Prochorec-Sobieszek M. (2013) Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_klasyfikacja.pdf (20.3.2018).
21. WHO. (2008) CSIOZ: Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: https://www.csioz.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf.
22. IHiT. Typy chłoniaków nieziarniczych - Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Dostęp: <http://www.ihit.waw.pl/typy-chloniakow-nieziarniczych.html> (7.2.2019).
23. 2019 ICD-10-CM Codes C81-C96: Malignant neoplasms of lymphoid, hematopoietic and related tissue. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C81-C96> (7.2.2019).
24. WHO. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C86> (7.2.2019).
25. (2020) GLOBOCAN. Cancer today. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (14.4.2023).
26. Lackowska B, Gruchała A, Jaszcz-Gruchała A, Rolski J, Zemelka T, Dańda D, Ryś J. (2012) Diagnostic, predictive and prognostic verification of DNA flow cytometric measurements performed at diagnosis for non-Hodgkin's lymphoma adult patients. *Pol J Pathol* 63(1):18–24.
27. Szumera-Ciećkiewicz A, Gałazka K, Szpor J, Rymkiewicz G, Jesionek-Kupnicka D, Gruchała A, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Poniatowska-Broniek G, Demczuk S, Prochorec-Sobieszek M. (2014) Distribution of lymphomas in Poland according to World Health Organization classification: analysis of 11718 cases from National Histopathological Lymphoma Register project - the Polish Lymphoma Research Group study. *Int J Clin Exp Pathol* 7(6):3280–3286.
28. Gałazka K, Szpor J, Maryniak R, Olszewski W, Mioduszevska O, Stachura J. (2007) Incidence of lymphomas in Poland. The national register data for 2006. *Pol J Pathol* 58(3):199–206.
29. Jurczak W, Rudzki Z, Gałazka K, Gruchała A, Jaszcz-Gruchała A, Skotnicki AB, Stachura J. (2006) High prevalence of non-Hodgkin's lymphomas in Polish population--1106 new cases diagnosed according to WHO classification in only one district. *Pol J Pathol* 57(1):45–52.
30. SEER. Cancer Stat Facts: NHL - Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html>.
31. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Hollecsek B, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Monnereau A, Osca-Gelis G, Visser O, De Angelis R, EURO CARE-5 Working Group. (2014) Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 15(9):931–942.
32. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 26 Suppl 5:v116-125.
33. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E. Arnason. (2022) 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. *Leukemia & Lymphoma* 63(1):54–63.
34. Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I. (2023) Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf.
35. Lech-Marańda E, Budziszewska BK, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dagił J, Jędrzejczak WW. (2022) Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009–2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs — database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematologica Polonica* 53(2):112–132.
36. AOTMiT. (2023) Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/032/AWA/32_AWA_OT.423.1.14.2023_Polivy_BIP_REOPTR.pdf.
37. Raut LS, Chakrabarti PP. (2014) Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer* 3(1):66–70.
38. (2017) Przełom w leczeniu chłoniaka nawrotowego. Polscy pacjenci czekają na terapię - wywiad z prof. Wiesławem Jędrzejczakiem, konsultantem krajowym w dziedzinie hematologii. Dostęp: <https://biznes.newseria.pl/news/przelom-w-leczeniu,p457768916>.
39. Warzocha K, Puła B. (2017) Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. *Hematologia* 8(2):113–131.
40. (2018) Wytyczne AHS. Lymphoma. Clinical Practice guideline LYHE-002 Version 11.
41. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, Mottok A, Farinha P, Slack GW, Ennishi D, Schmitz N, Pfreundschuh M, Nowakowski GS, Kahl BS, Connors JM, i in. (2018) High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood* 131(18):2060–2064.

42. Arboe B, Olsen M, Gørløv J, Duun-Henriksen A, Dalton S, Johansen C, de Nully Brown P. (2019) Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: a real-life population-based study. *Clinical epidemiology* 11:.
43. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, El-Galaly TC, Sander B, Sonnevi K, Andersson P-O, Jerkeman M, Smedby KE. (2022) Outcomes of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and influence of chimaeric antigen receptor T trial eligibility criteria in second line-A population-based study of 736 patients. *Br J Haematol* 198(2):267–277.
44. Snider J, McMorrow D, Song X, Diakun D, Wade S, Cheng J. (2022) Burden of Illness and Treatment Patterns in Second-line Large B-cell Lymphoma. *Clinical therapeutics* 44(4):.
45. Lin V, Oak B, Snider J, Epstein J. (2020) Health-related quality of life (HRQOL) burden in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (RR-DLBCL) and non-Hodgkin's lymphoma (RR-NHL). *JCO* 38(15_suppl):e20070–e20070.
46. Paunescu A-C, Copie CB, Malak S, Gouill SL, Ribrag V, Bouabdallah K, Sibon D, Rumpold G, Preau M, Mounier N, Haïoun C, Jardin F, Besson C. (2022) Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. *Ann Hematol* 101(2):317–332.
47. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny ZUS. Orzeczenia lekarzy orzeczników zus o niezdolności do pracy. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie>.
48. ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Portal Statystyczny ZUS - zus.pl. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (14.4.2023).
49. Warzocha K. (2013) Chłoniak rozlany z dużych komórek B - zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. *Hematologia* 4(2):123–136.
50. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2018.
51. Medycyna Praktyczna. Skala ECOG. Dostęp: <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/skale/119778,skala-ecog>.
52. Warzocha K, Puła B. (2017) Diagnosis and treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology in Clinical Practice* 8(2):113–131.
53. AHS. (2023) Clinical Practice Guideline on Lymphoma, Version 18. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (3.4.2023).
54. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2016) Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 27(suppl 5):v91–v102.
55. (2020) Wytyczne NCCN. B-cell lymphomas. Version 4.2020. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
56. ChPL Minjuvi (Tafasitamab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf.
57. ChPL Polivy (polatuzumab wedotyny). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_pl.pdf.
58. ChPL Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
59. ChPL Kymriah (tisagenlecleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf.
60. EMA. (2019) ChPL YESCARTA (aksykabtagen cyloleucel). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_pl.pdf.
61. EMA. European Medicines Agency. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta> (10.12.2018).
62. Zheng P-P, Kros JM, Li J. (2018) Approved CAR T cell therapies: ice bucket challenges on glaring safety risks and long-term impacts. *Drug Discovery Today* 23(6):1175–1182.
63. Malaghan Institute of Medical Research. CAR T-Cell Cancer Therapy. Dostęp: <https://www.malaghan.org.nz/assets/Uploads/MIMR-How-CAR-T-cell-therapy-works.pdf> (4.1.2019).
64. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, Ghobadi A, Budde LE, Bot A, Rossi JM, Jiang Y, Xue AX, Elias M, Aycock J, Wiezorek J, i in. (2017) Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol. Ther.* 25(1):285–295.
65. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, i in. (2017) Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377(26):2531–2544.

66. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, i in. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 25(5):579–586.
67. Lech-Marańda E, Warzocha K. (2015) Evaluation of initial staging and treatment response for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients — recommendations of the International Working Group from Lugano. *Hematology in Clinical Practice* 6(3):223–232.
68. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (13.4.2018).
69. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (13.4.2018).
70. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124(2):188–195.
71. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60.
72. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F-X, Morschhauser F, Oberic L, Gastinne T, Feugier P, Duléry R, Thieblemont C, Joris M, Jardin F, Choquet S, Casasnovas O, Brisou G, i in. (2023) Axicabtagene ciloleucel in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: the phase 2 ALYCANTE trial. *Nat Med* 1–9.
73. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (26.11.2018).
74. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
75. Ciećko W, Bandurska E, Zarzeczna-Baran M, Siemińska A. Analiza jakości życia pacjentów w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych. Dostęp: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjLn-W3h9voAhWPTIsKHYYOhAZkQFjABegQIAhAB&url=https%3A%2F%2Fjournals.viamedica.pl%2Fpalliative_medicine_in_practice%2Farticle%2Fdownload%2F54666%2F41811&usq=AOvVaw2D9yRiscDJJWon6-t4awbY.
76. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, McKay P, Linton K, Cwynarski K, McMillan A, Davies A, Stern S, Peggs K. (2016) Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology* 174(1):43–56.
77. Tilly H, Silva MG da, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M. (2015) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26:116–125.
78. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E, Ladetto M. (2016) Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Annals of Oncology* 27:v91–v102.
79. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, Spina M, Stauder R, Trněný M, Wedding U, Fields P, ESMO Lymphoma Consensus Conference Panel Members. (2018) ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29(3):544–562.
80. ESMO. (2021) ESMO-EHA clinical practice guidelines for the management of malignant lymphoma – recommendations for the second phase of the COVID-19 pandemic: Aggressive lymphoma (Diffuse large B-cell lymphoma, Mantle cell and T-cell lymphomas). Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematological-malignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmo-eha> (3.4.2023).
81. DGHO. Diffuse large B-cell lymphoma (short version). Connector, Dostęp: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/diffuse-large-b-cell-lymphoma-short-version> (17.11.2023).
82. González-Barca E, Coronado M, Martín A, Montalbán C, Montes-Moreno S, Panizo C, Rodríguez G, Sancho JM, López-Hernández A. (2018) Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget* 9(64):32383–32399.
83. NICE. (2016) Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management | Guidance | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/chapter/Recommendations> (3.4.2023).
84. NICE. (2020) Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma | Guidance | NICE. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/chapter/1-Recommendations> (3.4.2023).
85. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 6.2023 —October 10 2023. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (3.4.2023).

86. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93>.
 87. (2023) ZARZĄDZENIE NR 58/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1754/Zarzadzenie-58_2023_DSOZ (7.8.2023).
 88. NFZ. Zarządzenie nr 126/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1973/Zarzadzenie-126_2023_DSOZ.
 89. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros F, Morschhauser F, Oberic L, Gastinne T, Feugier P, Dulery R, Thieblemont C, Joris M, Jardin F, Choquet S, Casasnovas O, Brisou G, i in. (2023) Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma in Transplant-Ineligible Patients: Final Analysis of Alycante, a Phase 2 Lysa Study. *Hematological Oncology* 41(S2):147–148.
-
91. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
 92. RPL. Dostęp: <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (2.8.2023).
 93. ChPL Revlimid (lenalidomid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_pl.pdf.

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Zachorowalność i chorobowość z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2020 roku (dane GLOBOCAN) [25].....	12
Tabela 2.	Zgony z powodu NHL (ICD-10: C82–C86, C96) na świecie w 2020 roku (dane GLOBOCAN) [25].....	12
Tabela 3.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82-85, C96), w tym DLBCL w 2020 roku (KRN) [34]	14
Tabela 4.	Zachorowalność i chorobowość DLBCL: (ICD-10: C83 z podkodami tj. C83.0–C.83.9) w 2014 wg danych NFZ [35]	15
Tabela 5.	Chorobowość pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C83 i ICD-10 C85.7 w latach 2018–2022 wg danych NFZ [36].....	15
Tabela 6.	Odsetek pacjentów leczonych w 2. linii DLBCL z kwalifikacją do ASCT – dane z badań obserwacyjnych.....	16
Tabela 7.	Wpływ standardowo stosowanego leczenia na jakość życia pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL [45].....	16
Tabela 8.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2019–2022 z powodu chłoniaków nieziarniczych rozlanych (ICD-10 C83) i ICD C85 [48].....	18
Tabela 9.	Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków według skali Ann Arbor (modyfikacja Cotswolds) [50]	20
Tabela 10.	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [52].....	20
Tabela 11.	Międzynarodowy wskaźnik (indeks) rokowniczy (IPI) dla NHL (w tym DLBCL)* [51]	21
Tabela 12.	Badania wykonywane w diagnostyce DLBCL [50].....	21
Tabela 13.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z 2007 roku [67]	31
Tabela 14.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z Lugano z 2014 roku [68].....	32
Tabela 15.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla DLBCL i HGBL	35
Tabela 16.	Schematy terapeutyczne zalecane do zastosowania w 2. linii leczenia opornego lub nawrotowego DLBCL i HGBL u pacjentów niekwalifikujących się do ASCT	37
Tabela 17.	Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C83.3 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) [86]	39
Tabela 18.	Leki ujęte w kat. chemioterapii wskazane dla ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [86].....	40
Tabela 19.	Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) wskazane dla ICD 10: C83.3 chłoniaki nie-Hodgkina rozlane: wielkokomórkowy, (rozlany) i ICD-10: C85 Inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych, w tym dla ICD-10: C85.7 Inne określone postacie chłoniaka nie-Hodgkina [86, 88]	41
Tabela 20.	Procedura przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych udzielanych w ramach Narodowego Funduszu Zdrowia [89]	42
Tabela 21.	Liczba osób z DLBCL leczonych w ramach programu lekowego B.12 FM.....	43
		
Tabela 23.	Populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe oraz metodyka badań (PICOS) dla analiz HTA.....	45
Tabela 24.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych aksykabtagenem cyloleucelem	52
Tabela 25.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tafasytamabem [57].....	55
Tabela 26.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu* (produkt leczniczy Revlimid) w terapii skojarzonej u pacjentów z MM [93]	60
Tabela 27.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu (produkt leczniczy Revlimid) zgłoszone w okresie po wprowadzaniu leku do obrotu.....	61
Tabela 28.	Preparaty lenalidomidu dostępne w Polsce odnalezione w wyszukiwarce RPL oraz ich wytwórcy [88]	61

Tabela 29. Charakterystyka bendamustyny oraz rytuksymabu wchodzących w skład schematu POLA + BR stanowiącego komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności poszczególnych [86]	65
--	----

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Niezaspokojone potrzeby pacjentów z DLBCL i HGBL po niepowodzeniu leczenia 1. linii, niekwalifikujących się do ASCT	9
Rysunek 2. Ogólna klasyfikacja NHL i umiejscowienie DLBCL i HGBL w grupie NHL [20–24]	11
Rysunek 3. Podział NHL z uwzględnieniem podtypów, dla których zarejestrowana jest terapia AXI-CEL	11
Rysunek 4. Immunoterapia AXI-CEL (opracowanie na podstawie [61, 64])	28

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Odsetek nowych zachorowań na DLBCL w USA w latach 2011–2015 z podziałem na grupy wiekowe [30]	13
Wykres 2. Liczba zachorowań na DLBCL w Unii Europejskiej w latach 1996–2007 (EUROCARE-5) [31]	13
Wykres 3. Porównanie jakości życia ocenianych u pacjentów z DLBCL i w populacji ogólnej – domeny funkcjonalne [46]	17
Wykres 4. Porównanie jakości życia ocenianych u pacjentów z DLBCL i w populacji ogólnej – domeny objawowe [46]	17
Wykres 5. Odsetki pacjentów z rozpoznaniem DLBCL zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2008–2014) [30]	23
Wykres 6. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od stadium zaawansowania choroby wg klasyfikacji Ann Arbor (NCI, Program SEER, 2013–2019) [30]	24
Wykres 7. Odsetek 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL w zależności od występowania czynników obciążających wg IPI [51]	24
Wykres 8. Odsetek 3 i 5-letnich przeżyć chorych z rozpoznaniem DLBCL na podstawie danych NFZ z 2014 roku [35]	24
Wykres 9. Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z DLBCL w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie 1.linii (Kwak 2012) [2]	25
Wykres 10. Prawdopodobieństwo przeżycia u pacjentów z DLBCL w zależności od rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie 1.linii (Costa 2017) [3]	25