



IGNORANTIA NOCET

Zynlonta[®] (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o.

Warszawa, 03.06.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 3 czerwca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 15 grudnia 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis aktualnej praktyki klinicznej; • Opis wyboru komparatorów; • Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Wyszukiwanie i opis wytycznych; • Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych; • Opis komparatorów; • Opis interwencji.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Swedish Orphan Biovitrum Sp.z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie.....	10
1. Cel analizy.....	13
2. Metodyka.....	14
3. Problem zdrowotny.....	15
3.1. Populacja docelowa.....	15
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	15
3.3. Etiologia i patogeneza	20
3.4. Rozpoznawanie	21
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	25
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	25
3.5.2. Rokowanie i powikłania.....	26
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	29
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	37
3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....	42
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	42
3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce.....	58
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	62
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	64
4. Interwencja – lonkastuksymab tezyryny	70

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania lonkastuksymabu tezyryny	73
5. Komparatory	78
5.1. Wybór komparatora	78
5.2. Charakterystyka komparatorów	83
6. Efekty zdrowotne	91
7. Rodzaj i jakość dowodów	95
7.1. Kierunki analiz – PICOS	96
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99
8. Spis tabel	100
9. Spis rysunków	102
10. Bibliografia.....	103

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1L	pierwsza linia leczenia
2L	druga linia leczenia
3L+	3. lub kolejne linie leczenia
5PS	ang. <i>5-point scale</i> – skala 5-punktowa oceny odpowiedzi na leczenie
ABC	ang. <i>activated B-cell type</i> – podtyp chłoniaka wywodzący się z aktywowanych komórek B
ADC	ang. <i>antibody-drug conjugate</i> – koniugat przeciwciała z lekiem
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
ALA	ang. <i>Australasian Lymphoma Alliance</i> – australijski związek ds. chłoniaków
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
aPTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ara-CTP	ang. <i>arabinofuranosylcytosine triphosphate</i> – aktywny metabolit 5'-cytarabiny trifosforanu
ASCR	ang. <i>autologous stem cell rescue</i> – autologiczne ratowanie komórek macierzystych
AST	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT/ ASCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
Axi-cel	aktykaptagen cyloleucel
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia chimerycznymi receptorami limfocytów T
CCA	ang. <i>Cancer Care Alberta</i> – wytyczne dot. leczenia raka w Albercie (Kanada)
CD	ang. <i>Cluster of Differentiation</i> – klaster różnicowania antygenu
CEOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
CEPP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon
CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	chemioimmunoterapia
CLL/SLL	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i> – przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B

Skrót	Rozwinięcie
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRP	białko C-reaktywne / białko ostrej fazy
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CT	chemioterapia
DA-EPOCH	schemat chemioterapii z dostosowaniem dawki: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
DFS	ang. <i>disease free survival</i> – przeżycie wolne od choroby
DGHO	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> - Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej
DHA	schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina
DHAP	schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	kwasy deoksyrybonukleinowe
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBV	ang. <i>Ebstein-Barr virus</i> – wirus Ebstein-Barr
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EFS	ang. <i>event free survival</i> – czas przeżycia wolnego od zdarzenia
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESHAP	schemat chemioterapii: etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Niemiecka Komisja Federalna
GCB	ang. <i>germinal centre B-cell like</i> – typ chłoniaka wywodzący się z ośrodków rozmnażania
GDP	schemat chemioterapii: gemcytabina, deksametazon, pochodna platyny
GemOx	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, gemcytabina
GOTEL	ang. <i>Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas</i> – Grupa Onkologiczna ds. Leczenia i Badania Chłoniaków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDT	ang. <i>high-dose chemotherapy</i> – chemioterapia w wysokich dawkach
HGBCL	ang. <i>high-grade B-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
INR	ang. <i>international normalized ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
ISRT	ang. <i>involved site radiation therapy</i> – radioterapia do miejsc pierwotnie zajętych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LC	ang. <i>Lymphoma Canada</i> – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z <i>Lymphoma Canada</i>
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LDi	ang. <i>longest transverse diameter of a lesion</i> – najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany
LVEF	ang. <i>left ventricle ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa lewej komory
MALT	ang. <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> – tkanka limfatyczna błon śluzowych
MCL	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> – chłoniaki z komórek płaszczka
MEP	schemat chemioterapii: metotreksat, etopozyd, cisplatyna
MINE	schemat chemioterapii: mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZL	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniaki strefy brzeżnej
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – jądrowy rezonans magnetyczny
non-GCB DLBCL	ang. <i>non-germinal B-cell centre DLBCL</i> – DLBCL z komórek B poza ośrodkami rozmnażania
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony inaczej
ODP	poziom odpłatności
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywny odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PBD	pirolobenzodiazepiny
pc.	powierzchnia ciała
PCDLBCL-LT	ang. <i>primary cutaneous DLBCL, leg type</i> – pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego

Skrót	Rozwinięcie
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PEPC	schemat chemioterapii: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PET-MRI	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z rezonansem magnetycznym
PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PMBCL	ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i> – pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B
Pola-BR	schemat oparty o polatuzumab wedotyny + bendamustynę + rytuksymab
PPD	ang. <i>cross product of the LDi and perpendicular diameter</i> – iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PT	ang. <i>prothrombine time</i> – czas protrombinowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
r.ż.	rok życia
RTX	rytuksymab
R/R	ang. <i>refractory or relapsed</i> – oporny na leczenie lub nawrotowy
R-CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
R-DHAP	schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem
R-DICEP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid w dużych dawkach, etopozyd, cisplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GDP	schemat chemioterapii: gemcytabina, deksametazon, cisplastyna w skojarzeniu z rytuksymabem
R-GemOx	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, gemcytabina w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RNA	kwasy rybonukleinowe
RTG	rentgenogram
RT-PCR	ang. <i>reverse-transcription polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMO	ang. <i>Society of Medical Oncology</i> – Towarzystwo Onkologii Medycznej
SPD	ang. <i>sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions</i> – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian
Tafa-Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

Skrót	Rozwinięcie
THRLBCL	ang. <i>T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytyami
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
USG	ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZIN	nl. <i>Zorginstituut Nederland</i> - instytut opieki zdrowotnej w Holandii
ZOMZ	załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

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

POPULACJA

Populację docelową dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Zynlonta®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym (R/R) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL i HGBCL.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami proponowanego Programu lekowego.

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

INTERWENCJA

Zgodnie z zapisami *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Zynlonta®* zalecana dawka wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Jeśli nie ma przeciwwskazań, deksametazon w dawce 4 mg należy podawać doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez 3 dni, zaczynając dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®, aby złagodzić toksyczność związaną z pirolobenzodiazepinami (PBD).

Lonkastuksymab tezyryny jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ADC) skierowanym przeciwko klasterowi różnicowania antygenu 19 (CD19). Składnik przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa wiąże się z ludzkim CD19, białkiem transbłonowym występującym na powierzchni komórek linii B. Składnikiem małocząsteczkowym jest SG3199, dimer PBD i środek alkilujący. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny, a następnie uwolnienie SG3199 poprzez rozszczepienie proteolityczne. Uwolniony SG3199 wiąże się z rowkiem mniejszym kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.

KOMPARATOR

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

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

• **chemioimmunoterapia (CIT/CT):**

- R-GemOx: (oksalipiatyna, gemcytabina) + rytuksymab;
- R-DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny + rytuksymab;
- R-ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) + rytuksymab;
- R-GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna) + rytuksymab;
- DHAP: (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny;
- ICE: (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd);
- GDP: (gemcytabina + deksametazon + cisplatyna).

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nieziarniczych, występujących u osób dorosłych. Pomimo dostępnych terapii, wielu chorych nadal nie osiąga zadowalającej odpowiedzi na leczenie, a DLBCL pozostaje ciężką i zagrażającą życiu chorobą, w szczególności u chorych z nawrotem lub wykazujących oporność na leczenie. Nawrót po terapii drugiej linii (2L) wciąż występuje u znacznego odsetka chorych i dlatego nadal konieczne jest dalsze leczenie. Rokowanie u chorych z opornym/nawrotowym DLBCL jest bardzo niekorzystne, szczególnie, gdy intensywne leczenie ratunkowe lub przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych nie może być przeprowadzone. Co istotne, szansa na długotrwałe wyleczenie zmniejsza się wraz z kolejnymi liniami terapii, a dostępne skuteczne opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone i nie ma ustalonego standardu postępowania w tej grupie chorych. Istnieje zatem znaczna potrzeba zwiększania dostępu do kolejnych, nowych opcji terapeutycznych.

Terapie 3. linii w przypadku R/R DLBCL i HGBCL mogą nie być dostępne dla znacznej części chorych, a dodatkowo u wielu chorych takie leczenie może okazać się nieskuteczne. Wyniki leczenia chorych, u których leczenie 3. linii, w tym terapia CAR-T, nie powiodło się, są słabe, a późniejsze leczenie ratunkowe pozostaje nieskuteczne. Wielu chorych nadal pozostaje niewyleczonych i wymaga dalszej terapii. Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba opracowania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych R/R DLBCL i HGBCL o akceptowanym profilu bezpieczeństwa w ≥ 3 linii leczenia.

Produkt leczniczy Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) wskazany w leczeniu dorosłych chorych z R/R DLBCL i HGBCL po ≥ 2 liniach terapii systemowej stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną i powinien być objęty refundacją w leczeniu analizowanej populacji chorych w ramach Programu Lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

PUNKTY KOŃCOWE

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

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

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

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w monoterapii stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym (R/R) chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego [ChPL Zynlonta®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowanego u dorosłych chorych na R/R DLBCL i HGBCL w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+).

Populacja docelowa jest dodatkowo zawężona względem wskazania rejestracyjnego zapisami proponowanego Programu lekowego. Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono w proponowanym Programie lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

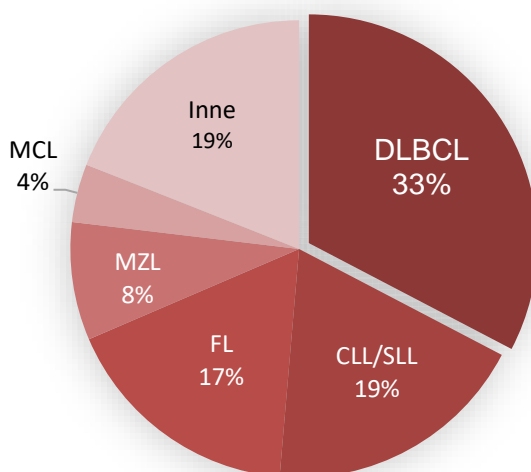
Chłoniaki są grupą nowotworów, obejmujących komórki w gruczołach limfatycznych i innych narządach układu limfatycznego [Cancer Research UK 2020]. Chłoniaki można podzielić na dwie grupy: chłoniaki Hodgkina (nowotwory limfocytów, obejmujące tzw. komórki Reeda Sternberga) oraz chłoniaki nieziarnicze (NHL), które obejmują wszystkie pozostałe chłoniaki. NHL charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych [Warzocha 2022]. Stanowią one niejednorodną grupę hematologicznych nowotworów złośliwych, różniących się znacznie pod względem wzorca wzrostu i leczenia [NCCN 2024].

Główne podtypy NHL to m.in.:

- chłoniaki z dużych komórek B (LBCL, ang. large B-cell lymphoma), w tym m.in.: **DLBCL nieokreślony inaczej (NOS) oraz DLBCL/ HGBCL z rearanżacją *MYC* i *BCL2***;
- przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B (CLL/SLL);
- chłoniaki grudkowe (FL);
- chłoniaki strefy brzeżnej (MZL);
- chłoniaki z komórek płaszczka (MCL) [Alaggio 2022, Al-Hamadani 2015].

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

Rysunek 1.
Najczęstsze podtypy NHL



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Al-Hamadani 2015*

DLBCL jest najczęściej występującym podtypem chłoniaka nieziarniczego na świecie i stanowi około 30-40% wszystkich przypadków NHL w różnych regionach geograficznych [Li 2018, Singh 2018, Al-Hamadani 2015]. Zaliczany jest do nowotworów układu chłonnego o agresywnym przebiegu [PTOK 2020, Warzocha 2017]. Molekularna patogeneza DLBCL jest złożonym, wieloetapowym procesem, który ostatecznie prowadzi do transformacji i ekspansji złośliwego klonu zarodkowych lub post-zarodkowych komórek B. DLBCL może tym samym powstać *de novo* lub poprzez transformację z nieagresywnego NHL [Brown 2022, Gouveia 2012].

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10) chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem C83.3 (chłoniak nieziarniczny rozlany z dużych komórek) [Klasyfikacja ICD-10]. Zgodnie z klasyfikacją ICD-11 chłoniaki rozlane z dużych komórek B określane są kodem 2A81 [Klasyfikacja ICD-11].

Obecnie obowiązująca klasyfikacja DLBCL zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), została oparta na kryteriach histopatologicznych, immunohistochemicznych, metodach cytogenetycznych, molekularnych oraz obrazie klinicznym choroby.

Podtypy chłoniaków przedstawiono i opisano w tabeli poniżej.

Tabela 1.
Podtypy NHL

Podtyp NHL	Charakterystyka
DLBCL NOS	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, bliżej nieokreślony (DLBCL NOS), który nie może zostać jednoznacznie zakwalifikowany jako specyficznie przebiegająca pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostka chorobowa.
HGBCL	<ul style="list-style-type: none"> DLBCL/HGBCL z rearanżacjami <i>MYC</i> i <i>BCL2</i> – obejmuje nowotwory zdefiniowane na podstawie obecności podwójnej rearanżacji <i>MYC</i> i <i>BCL2</i>, które mogą składać się z dużych, pośrednich lub blastoidnych komórek; HGBCL nieokreślony inaczej (NOS) reprezentuje agresywne dojrzałe chłoniaki B-komórkowe złożone z komórek średniej wielkości lub blastoidnych, które nie pasują do innych dobrze zdefiniowanych jednostek; HGBCL z aberracją 11q, wcześniej znany jako chłoniak podobny do chłoniaka Burkitta z aberracją 11q. Jest to agresywny chłoniak z dojrzałych komórek B z rearanżacją <i>MYC</i> o morfologii podobnej do chłoniaka Burkitta lub o pośrednim lub blastoidnym wyglądzie, immunofenotypie i/lub profilu ekspresji genów podobnym do chłoniaka Burkitta oraz charakterystycznym wzorem wzmocnienia/utruty chromosomu 11q.
PMBCL	Pierwotny chłoniak śródpiersia z komórek B (PMBCL), charakteryzuje się rozlaną proliferacją dużych komórek, często przedzielonych drobnymi pasmami stwardnienia. Może wykazywać szerokie spektrum morfologiczne/cytologiczne ze zmienną wielkością i kształtem komórek nowotworowych. U chorych mogą występować objawy ucisku spowodowane przez obecność guza w przedniej części śródpiersia, a także zakrzepica, w tym zespół żyły głównej górnej.
THRLBCL	Chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLBCL), którego cechuje bardziej agresywny od DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS) przebieg kliniczny, występują objawy ogólne, z zajęciem węzłów chłonnych, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku. Jest to postać DLBCL występująca głównie u mężczyzn w średnim wieku.
Pierwotny DLBCL OUN	Pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (pierwotny DLBCL OUN), który charakteryzuje się odrębnymi cechami biologicznymi związanymi z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna).
PCDLBCL-LT	Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL-LT), który cechuje się rozwojem w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych lokalizacjach (15%).
EBV+ DLBCL	Wirus Ebstein-Barr (EBV) + DLBCL, który nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV. Występuje głównie u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem.

Podtyp NHL	Charakterystyka
DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem	DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem, który rozwija się w jamach ciała u chorych w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Pod względem morfologicznym i immunofenotypowym nie różni od DLBCL NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatycznokomórkowe komórek chłoniakowych przebiegające z utratą ekspresji klasteru różnicowania antygenu 20 (CD20) i pojawieniem się antygenu CD138.

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Warzocha 2017, PTOK 2020, Savage 2022 i Alaggio 2022*

W obecnej praktyce klinicznej, decyzje dotyczące postępowania podejmowane są w zależności od wymienionych powyżej podtypów immunohistochemicznych DLBCL, niemniej jednak wyróżnia się również klasyfikację w oparciu o podgrupy molekularne.

Podtypy molekularne DLBCL przedstawiono w tabeli poniżej.

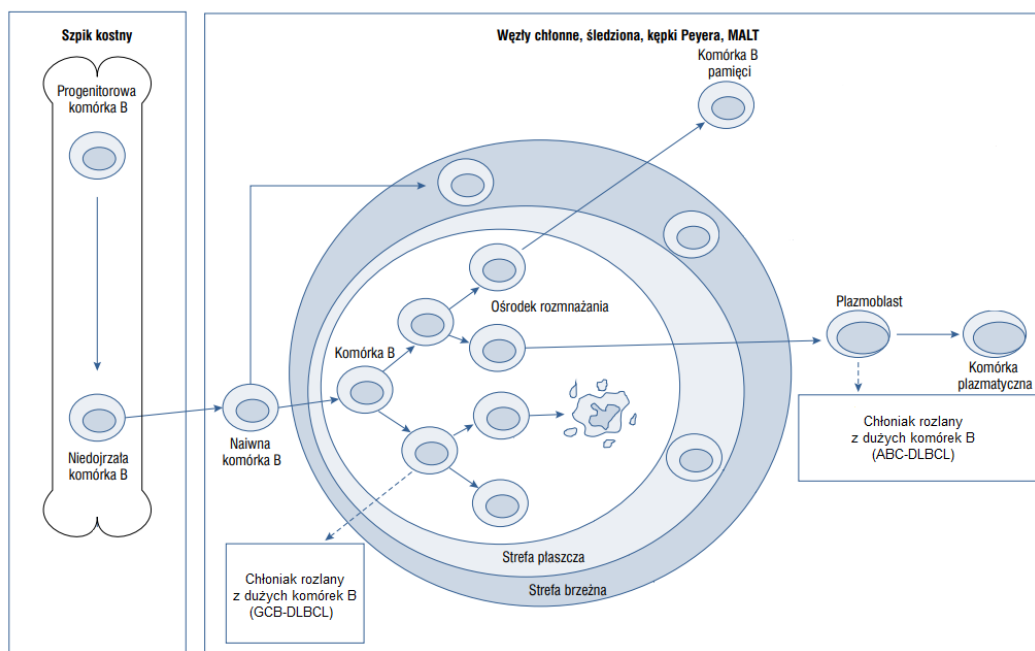
Tabela 2.
Podtypy molekularne DLBCL

Podtyp molekularny	Charakterystyka
GCB-DLBCL	Podtyp chłoniaka wywodzącego się z ośrodka rozmnażania (GCB-DLBCL) – powstaje z prawidłowych komórek B ośrodków rozmnażania. Podtyp ten wykazuje ekspresję genów powszechnie wykrywanych w komórkach ośrodków rozmnażania, w tym BCL2, BCL6. Podtypy GCB DLBCL wiążą się z lepszym rokowaniem niż podtyp non-GCB.
ABC-DLBCL lub non-GCB DLBCL	Podtyp chłoniaka wywodzący się z aktywowanych komórek B (ABC-DLBCL) lub podtyp chłoniaka wywodzący się z komórek B poza ośrodkami rozmnażania (non-GCB DLBCL) – powstaje z komórek B poza ośrodkami rozmnażania, które są zatrzymane podczas różnicowania plazmocytarnego, tj. na późniejszym etapie dojrzewania komórek B niż podtyp GCB. Podtyp ABC-DLBCL charakteryzuje się znacząco gorszym przeżyciem całkowitym (OS) w porównaniu z podtypem GCB w odpowiedzi na standardową terapię pierwszego rzutu

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Warzocha 2017* oraz *Singh 2018*

Onkogenezę podtypów molekularnych DLBCL przedstawiono na uproszczonym schemacie poniżej.

Rysunek 2.
Podtypy molekularne DLBCL



MALT – tkanka limfatyczna błon śluzowych

Źródło: Juszczynski 2020

Dodatkowo, w oparciu o obraz cytologiczny próbek pobranych do badań histopatologicznych wyróżnia się odrębne warianty morfologiczne DLBCL:

- centroblastyczny – występują pleomorficzne średnie lub duże komórki limfoidalne. Jądra są pęcherzykowe, z rozproszoną chromatyną i kilkoma małymi, głównie obwodowymi jąderkami [King 2020];
- immunoblastyczny – występują komórki o wyglądzie blastycznym wykazujące małą lub średnią obwódkę bazofilnej cytoplazmy i duże jądra z jasną chromatyną i widocznym pojedynczym jądrem [Horn 2015];
- anaplastyczny – występują duże poligonalne komórki z osobliwymi pleomorficznymi jądrami przypominającymi komórki nowotworowe anaplastycznego chłoniaka wielkokomórkowego lub nawet komórki Reeda-Sternberga chłoniaka Hodgkina o spójnym lub sinusoidalnym wzorze wzrostu [Singh 2019].

3.3. Etiologia i patogeneza

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

- czynniki środowiskowe – większa zachorowalność na DLBCL została zaobserwowana u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym;
- czynniki genetyczne – częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, w tym w szczególności na chłoniaka Hodgkina lub DLBCL;
- czynniki infekcyjne oraz immunologiczne, w tym:
 - choroby autoimmunizacyjne;
 - wirusowe zapalenie wątroby typu C;
 - wyższy wskaźnik masy ciała ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) podczas okresu dorastania;
 - zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. W przypadku chorych na zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), ryzyko zachorowania jest prawie 100-krotnie wyższe niż w ogólnej populacji;
 - wrodzone i nabyte defekty immunologiczne;
 - leczenie immunosupresyjne w wywiadzie po przeszczepieniach narządów (m.in. serca, nerek, szpiku kostnego). Immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B (zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej) zakażonych wirusem Ebstein-Barr, co przyczynia się do ich transformacji w DLBCL;
 - chemioterapia w wywiadzie, z powodu innej choroby nowotworowej, szczególnie w skojarzeniu z radioterapią;
- czynniki jatrogenne [PTOK 2020, Warzocha 2017].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów B w DLBCL są podobne, niezależnie od czynnika etiologicznego i obejmują:

- niestabilność genetyczną;
 - zaburzenia regulacji ekspresji onkogenów;
 - utratę funkcji genów supresorowych.
-

Mutacje genetyczne, takie jak translokacje chromosomalne a także delecje genów nowotworowych mogą prowadzić do utraty funkcji ich białek. Prowadzi to do zaburzeń w regulacji cyklu komórkowego, różnicowaniu i proliferacji komórek, czego konsekwencją często może być rozwój chłoniaków, w tym DLBCL. W przeciwieństwie do onkogenów, mutacje i delecje genów supresorowych nie są specyficzne dla konkretnych podtypów DLBCL i zazwyczaj występują w zaawansowanych stadiach choroby, w tym choroby odpornej na leczenie [PTOK 2020, Juszczynski 2020].

W DLBCL do najczęściej wykrywanych aberracji chromosomowych zalicza się mutacje w obrębie genu *BCL6*, występujące w 30-40% przypadków oraz genu *BCL2* występujące w 15-30% przypadków. Trzecią pod względem częstości aberracją chromosomalną, zgłaszaną w 5-10% przypadków, jest rearanżacja przebiegająca ze zwiększoną ekspresją genu *MYC*. Ponadto, u 5-7% chorych na DLBCL wymienione nieprawidłowości występują jednocześnie. W przypadku tego rodzaju chłoniaków obserwuje się szczególnie agresywny przebieg kliniczny [Warzocha 2017].

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

Tabela 3.
Najczęstsze translokacje chromosomowe w DLBCL

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Juszczynski 2020 oraz Warzocha 2022

3.4. Rozpoznawanie

Zgodnie z zaleceniami PTOK z 2020 roku, wszyscy chorzy na DLBCL powinni mieć ustalone rozpoznanie zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO, a wszystkie przypadki DLBCL powinny zostać przeanalizowane w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego z udziałem doświadczonego hematopatologa [PTOK 2020].

Należy podkreślić, że kompleksowe i wielodyscyplinarne podejście jest konieczne zarówno w przypadku rozpoznania, jak i późniejszego leczenia. Kluczową kwestią jest kierowanie chorych do wyspecjalizowanych ośrodków onkologicznych, które umożliwią szybkie rozpoznanie i zapewnią odpowiednią ścieżkę terapeutyczną [Wróbel 2019].

U każdego chorego z rozpoznaniem chłoniaka należy przeprowadzić dokładne badanie podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnej lokalizacji pierwotnego guza [PTOK 2020, Lech-Marańda 2015].

Obrazowanie za pomocą tomografii komputerowej (TK) / rezonansu magnetycznego (MRI) o wysokiej rozdzielczości umożliwia określenie lokalizacji guza pierwotnego, dlatego też przed przeprowadzeniem biopsji, konieczne jest wykonanie wstępnej diagnostyki, która skupia się na czynnikach niezbędnych do stratyfikacji. Zależnie od lokalizacji ogniska pierwotnego i przerzutów w podejrzanych regionach wykonywane są także dodatkowe badania, w tym badania obrazowe, biopsja szpiku, trepanobiopsja, ocena płynu mózgowo-rdzeniowego, pozytonowa tomografia emisyjna (PET), PET połączona z tomografią komputerową (PET-TK) oraz PET połączona z rezonansem magnetycznym (PET-MRI). Badanie PET to precyzyjne narzędzie diagnostyczne, które jest przydatne zarówno na początku diagnostyki, jak i na dalszym etapie leczenia. Ze względu na fakt, iż umożliwia początkową ocenę aktywności metabolicznej chłoniaka, PET jest wykorzystywany podczas monitorowania leczenia i kontroli nawrotu choroby. Podstawę rozpoznania NHL stanowi histopatologiczne badanie fragmentu tkanki nowotworowej pobranej z guza węzłowego, pozawęzłowego lub ocena szpiku kostnego/ płynu wysiękowego za pomocą biopsji operacyjnej [Wróbel 2019].

W celu zdefiniowania podtypu NHL, wykonuje się następujące badania:

- morfologiczne (histopatologia, cytomorfologia);
- fenotypowe: immunohistochemiczne (barwienie na obecność łańcuchów lekkich Ig (kappa i lambda) lub cytofluorymetryczne;
- cytogenetyczne (hodowla komórkowa);
- molekularne: głównie na świeżym materiale – reakcja łańcuchowa polimerazy i jej modyfikacja z odwrotną transkrypcją (PCR, RT-PCR), oraz na materiale parafinowym – fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* [Wróbel 2019, Warzocha 2017];

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

Zgodnie z wytycznymi *PTOK 2020* wszyscy chorzy na DLBCL powinni mieć ustalone rozpoznanie zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO [PTOK 2020]. Rozpoznanie postawione przez lokalnego patologa, należy potwierdzić w konsultacji z referencyjnym patologiem na poziomie krajowym. Obecnie, obok parametrów klinicznych, równie ważnym aspektem w stratyfikacji chorych do poszczególnych terapeutycznych grup ryzyka są także badania molekularne [Wróbel 2019].

Czynniki, na które należy zwrócić szczególną uwagę przy badaniu podmiotowym chorych na DLBCL obejmują m.in.:

- wiek;
- choroby towarzyszące;
- wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne;
- zachorowania w rodzinie;
- występowanie objawów ogólnych.

Z kolei, przy badaniu przedmiotowym należy przeprowadzić ocenę stanu ogólnego chorego, posługując się kryteriami zaproponowanymi przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz ocenę węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych [Warzocha 2017].

Rozpoznanie DLBCL przeprowadzane jest poprzez pobranie całego węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu, a następnie dokonanie oceny histopatologicznej. Ocena histopatologiczna powinna być rozszerzona o badania immunofenotypowe, z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych nakładanych na preparaty histopatologiczne za pomocą metody immunohistochemicznej, lub komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej [PTOK 2013].

Rekomendowane przeciwciała monoklonalne dla DLBCL obejmują:

- CD20+, PAX-5+ (zawsze);
 - Bcl-2, Bcl-6, CALLA, MUM.1, CD23, CD5, CD30, IgM, c-myc (zamiennie) [Wróbel 2019].
-

W celu oceny stopnia zaawansowania DLBCL zaleca się zastosowanie zmodyfikowanej klasyfikacji Ann Arbor. Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych (Lugano 2014) – zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
I	Jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych, lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II*	≥2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
III	Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony
IV	Zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnym

*stopień II masywny – stopień II zgodnie z opisem powyżej oraz masywna zmiana węzłowa (ang. *bulky*), czyli pojedyncza zmiana węzłowa o wielkości ≥10 cm lub obejmująca >1/3 szerokości klatki piersiowej oceniana w TK na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego
Źródło: opracowanie własne na podstawie Warzocha 2022

Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano, u wszystkich chorych na DLBCL zaleca się przeprowadzić badanie PET-TK, szczególnie w przypadku obecności choroby pozawęzłowej. W przypadku braku dostępu do PET-TK, zaleca się wykonanie badania TK z kontrastem w okolicy szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy [PTOK 2020, Warzocha 2017].

Badanie MRI w połączeniu z TK mózgu, oczodołów i zatok jest zalecane w przypadku chorych z podejrzeniem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub okolicy twarzoczaszki. Podejrzenie zajęcia OUN lub wysokie ryzyko wystąpienia takiej lokalizacji może być także podstawą do wykonania diagnostycznej punkcji łądźwiowej, która ma na celu analizę płynu mózgowo-rdzeniowego za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływową. W takich przypadkach zwykle podaje się również metotreksat dooponowo [PTOK 2020].

W ocenie zajęcia szpiku kostnego u chorych na DLBCL, wyniki badania PET mogą dostarczyć stosowne informacje, bowiem w porównaniu z rutynową biopsją szpiku częściej wykazują pojedyncze lub mnogie ogniska niż naciek rozlany. W związku z tym znaczenie rutynowej biopsji szpiku kostnego jest obecnie kwestionowane. Z kolei trepanobiopsja szpiku kostnego może być konieczna, gdy wynik badania PET jest negatywny lub badanie jest niemożliwe do przeprowadzenia [PTOK 2020, Warzocha 2017]. Wykonanie biopsji szpiku zalecane jest w przypadku nawrotu choroby lub wystąpienia oporności na leczenie [PTOK 2020].

Istotnym aspektem diagnostyki różnicowej DLBCL jest uwzględnienie dodatkowych czynników, takich jak inne nowotwory, zakażenia oraz choroby autoimmunizacyjne. W przypadku występowania jedynie objawów ogólnych choroby należy w pierwszej kolejności wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest bardzo mało prawdopodobne, jeśli objawom tym nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach [Warzocha 2017].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Najczęstszymi objawami, z którymi chorzy na DLBCL zwracają się do lekarza są powiększenie węzłów chłonnych (60%) i/lub obecność guza w obszarze pozawęzłowym (40%). Powiększone węzły chłonne na ogół mają średnicę powyżej 2 cm, często łączą się w grupy, zazwyczaj są bezbolesne, zaś skóra nad nimi pozostaje niezmienną. U wielu chorych obserwuje się ponadto występowanie szeregu objawów ogólnych, takich jak poty nocne, stany gorączkowe oraz utrata masy ciała. Ze względu na istotność tych objawów, ważnym jest, aby wykluczyć inne przyczyny, w tym zakażenia o różnej etiologii [Warzocha 2017, PTOK 2020].

Obecność innych objawów klinicznych zależy od lokalizacji procesu chorobowego:

- leukocytoza, niedokrwistość, małopłytkowość, rzadziej leukopenia mogą wystąpić w przypadku zajęcia szpiku kostnego (obecne w około 15% przypadków). Niedokrwistość może mieć charakter przewlekłej anemii, anemii wynikającej z przetrzymywania krwi w przypadku znacznego powiększenia śledziony lub hiperplazji śledziony. Może być także wynikiem ostrej lub przewlekłej utraty krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w przewodzie pokarmowym i/lub występowania małopłytkowej skazy krwotocznej;
- krwawienia, bóle brzucha, objawy niedrożności w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, i objawy związane ze złym wchłanianiem mogą być spowodowane ulokowaniem się DLBCL w pierścieniu gardłowym Waldeyera oraz w żołądku, rzadziej w jelicie cienkim i grubym. Ponadto znaczne powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej może również przyczyniać się do ucisku na żyłę główną dolną, prowadząc do wodobrzusza i obrzęków kończyn dolnych. Bóle brzucha obserwuje się przy szybkim

i znacznym powiększeniu śledziony lub wątroby, z kolei nacieczenie wątroby może prowadzić do żółtaczki;

- zespół żyły głównej górnej i pojawienie się płynu w jamie opłucnej może pojawić się w wyniku obecności powiększonych węzłów chłonnych o dużej masie w śródpiersiu. Wysięk w opłucnej oraz zajęcie płuc mogą być również wynikiem nacieku chłoniakowego, szczególnie u osób z przewlekłymi zakażeniami jamy ciała;
- ucisk na rdzeń kręgowy i korzenie nerwowe, a w konsekwencji objawy neurologiczne o charakterze obwodowym mogą wynikać z obecności nacieków z zajętych węzłów chłonnych przestrzeni zaotrzewnowej. Objawy neurologiczne o charakterze obwodowym mogą być również spowodowane naciekiem chłoniakowym, patologicznymi złamaniami kręgow lub zespołami paranowotworowymi;
- zajęcie OUN w przypadku DLBCL zwykle objawia się jako występowanie rozległych nacieków śródmózgowych, które częściej występują u chorych z osłabioną odpornością. Znacznie rzadziej obserwuje się zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych oraz pierwotne chłoniaki mózgowia, które mogą również obejmować gałkę oczną u osób z prawidłową odpornością. Obecność pozawęzłowych lokalizacji DLBCL, takich jak jądra, oczodół, zatoki przynosowe, nerki, nadnercza i kręgosłup, predysponuje do wtórnego zajęcia OUN [Warzocha 2022, Warzocha 2017].

Oprócz wspomnianych lokalizacji, nacieki DLBCL mogą występować w skórze, gruczołach wydzielania zewnętrznego (takich jak tarczyca, ślinianki) oraz rzadziej w sercu wraz z osierdziem, nerkach, narządach rozrodczych i gruczołach piersiowych [Warzocha 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

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

W celu oceny rokowania u chorych na DLBCL w praktyce klinicznej używany jest Międzynarodowy Indeks Progностyczny (IPI). Do czynników rokowniczych, które uwzględnia IPI należą m.in.: wiek, stopień zaawansowania choroby, liczba lokalizacji pozawęzłowych, stan

ogólnej sprawności chorego oraz poziom aktywności enzymu dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [Warzocha 2017].

Zgodnie z wytycznymi *PTOK 2020* do niekorzystnych czynników prognostycznych u chorych na DLBCL należą zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor, wysoki indeks rokowniczy według IPI oraz duża masa guza (ang. *bulky*) >7,5 cm [PTOK 2020].

W literaturze odnaleźć można także modyfikacje skali IPI – zrewidowany IPI oraz NCCN-IPI. Zrewidowany IPI potwierdził prognostyczną wartość kliniczno-laboratoryjnych parametrów zawartych w IPI w przypadku stosowania terapii w schemacie: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem (R-CHOP). Skala NCCN-IPI natomiast umożliwiła identyfikację pięciu istotnych czynników prognostycznych dla przeżycia całkowitego (OS), takich jak: wiek, zaawansowanie choroby, stan sprawności, aktywność LDH w surowicy, liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka i związanych z nim grup ryzyka (niska, niska pośrednia, wysoka pośrednia, wysoka). Nie są to jednak skale powszechnie stosowane w praktyce klinicznej [PTOK 2020, NCI 2023].

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

Tabela 5.
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B

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

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Aktywność LDH w surowicy	≤normy vs >normy
Grupy ryzyka (liczba obciążających czynników)	
Niskiego	≤1
Wysokiego	≥2

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Warzocha 2017*

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

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

Choroba nawrotowa lub oporna

Terapia 1. linii umożliwia wyleczenie około 60% chorych, natomiast większość z pozostałych chorych doświadcza oporności na leczenie i osiąga słabe wyniki kliniczne [He 2021]. Wśród chorych leczonych standardową chemioterapią 1. linii, opartą na schemacie R-CHOP, u 30% do nawet 50% stwierdza się nawrót choroby lub brak odpowiedzi na leczenie [LC 2021]. Do większości nawrotów choroby dochodzi w czasie pierwszych 3 lat od rozpoznania, zaś po ponad 5 latach od zakończenia leczenia do nawrotów dochodzi w ok. 10% przypadków [PTOK 2020]. Odpowiedź na leczenie ratunkowe kolejnej linii pojawia się u nielicznych chorych, ta zaś jest warunkiem kwalifikacji do procedury allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych

komórek macierzystych (allo-HSCT). Odsetki 1-4 letnich przeżyć OS chorych na DLBCL, którzy odpowiedzieli na leczenie 2. linii nie przekracza 10% [PTOK 2020].

Najważniejszymi predyktorami powodzenia leczenia są chemiowrażliwość na leczenie kolejnej linii i czas do nawrotu choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (auto-HSCT¹). Należy jednak podkreślić, że obecnie u co drugiego chorego z odpowiedzią na terapię ratunkową, poddanego auto-HSCT, prawdopodobnie nastąpi nawrót choroby, zaś wyleczenie nastąpi u 10% chorych. U pozostałych chorych jedyną szansą na uzyskanie trwalszych odpowiedzi jest allo-HSCT [LC 2021, PTOK 2020].

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

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, do oceny odpowiedzi na leczenie należy zastosować 5-stopniową skalę Deauville oraz ujednoczone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki, które zostały przyjęte przez Międzynarodową Grupę Roboczą z Lugano w 2014 roku (stopień rekomendacji 1A) [PTOK 2020].

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

¹ w literaturze stosuje się również skrót ASCT

(stopień rekomendacji 2C). Wyniki badania PET powinno interpretować się w kontekście pozostałych danych kliniczno-laboratoryjnych [PTOK 2020].

Ocena PET-TK opiera się na 5-punktowej skali, która mierzy wychwyty fluorodeoksyglukozy (FDG) w stosunku do puli naczyniowej śródpiersia na koniec leczenia (tak zwane kryteria Deuille'a). W przypadku uzyskania wyniku od 1 do 3 punktów na zakończenie leczenia, mówi się o całkowitej remisji metabolicznej, co oznacza całkowitą remisję choroby, nawet jeśli występują masy resztkowe w badaniu TK. Zaleca się szczególną obserwację chorych z wyższym wychwytem FDG niż obserwowanym w śródpiersiu, aby wykryć ewentualną progresję choroby. Jeśli ocena po zakończonym leczeniu wykazuje obecność choroby resztkowej z wychwytem FDG o wartości 4 lub 5 punktów, uważa się to za niepowodzenie leczenia, nawet jeśli wychwyty jest niższe niż na początkowym badaniu (częściowa odpowiedź metaboliczna). Brak zmian w wychwytemie FDG wskazuje na brak odpowiedzi metabolicznej, podczas gdy wzrost wychwyty lub pojawienie się nowych zmian w porównaniu do poprzedniego badania wskazuje na progresję metaboliczną choroby [Warzocha 2017].

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

Tabela 6.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Roboczej

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
Całkowita	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ¹ w skali 5-punktowej oceny odpowiedzi na leczenie (5PS) ^{2*} z masą resztkową lub bez niej.	<ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do $\leq 1,5$ cm w najdłuższym poprzecznym wymiarze zmiany (LDI); brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
	Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne
	Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpik kostny	Brak zmian FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w immunohistochemii
Częściowa	Rodzaj odpowiedzi	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową.	<p>Wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie o $\geq 50\%$ sumy iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian (SPD) do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w TK, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm \times 5 mm; jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 \times 0 mm; dla węzłów >5 mm \times 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów.
	Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
	Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie śledziony o $> 50\%$ długości wykraczającej poza jej prawidłową długość.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpik kostny	Resztkowy wychwyty powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyty odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli	n/d

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
		występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR (jądrowy rezonans magnetyczny), biopsji szpiku lub kontrolnego PET-TK po pewnym czasie.	
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	Rodzaj odpowiedzi	Brak odpowiedzi metabolicznej	Choroba stabilna
	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punkcja 4 lub 5 w 5PS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym.	Zmniejszenie o <50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; niespełnione kryteria choroby progresywnej.
	Zmiany niemierzalne	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Powiększenie narządów	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szypik kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową.	n/d
Choroba progresywna	Rodzaj odpowiedzi	Progresywna choroba metaboliczna	Choroba progresywna
	Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe. Zmiany pozawęzłowe	Punkcja 4 lub 5 w 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowym, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia.	Konieczne ≥ 1 kryterium PPD (iloczyn Ldi i wymiaru podłużnego zmiany) z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> 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
	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	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

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
		jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-TK po pewnym czasie	niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej.
	Szpik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne.	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku.

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

²PET 5PS:

- 1) bez wychwyty powyżej tła;
- 2) wychwyty ≤śródpiersia;
- 3) wychwyty >śródpiersia, ale ≤od wątroby;
- 4) wychwyty umiarkowanie > od wątroby;
- 5) wychwyty znacznie wyższe od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka;

*przyjmuje się, że wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może przekraczać prawidłowy wychwyty śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach odpowiedź metaboliczną można uznać za całkowitą, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki wychwyty fizjologiczny

n/d – nie dotyczy

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

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

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

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

Monitorowanie postępów choroby według *Programu Lekowego B.12.FM*

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

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

Tabela 7.
Monitorowania leczenia terapii finansowanych w ramach Programu Lekowego B.12.FM

Piksantron	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Tisagenlecleucel Aksykabtagenu cyloleucel
<p>Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</p> <p>b) stężenie kreatyniny i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>2) badania wykonywane co drugi cykl leczenia:</p> <p>a) echo serca z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) oraz elektrokardiografii (EKG) (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu);</p> <p>3) badania wykonywane w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym ultrasonografia (USG) lub rentgenogram (RTG) lub TK lub MRI lub inne).</p>	<p>Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</p> <p>b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),</p> <p>c) elektrolity (stężenie sodu i potasu);</p> <p>2) badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <p>a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</p>	<p>Monitorowanie leczenia</p> <p>1) badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</p> <p>b) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, kwasu moczowego, AST, ALT i bilirubiny całkowitej w surowicy krwi),</p> <p>c) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>2) badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. Cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <p>a) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</p>	<p>Monitorowanie bezpieczeństwa po podaniu CAR-T</p> <p>1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych zespołu uwalniania cytokin (CRS);</p> <p>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: białko C-reaktywne (CRP), ferrytyna, fibrynogen, LDH, czas protrombinowy (PT), czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) oraz D-dimer (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);</p> <p>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</p> <p>4) morfologia krwi obwodowej i badania biochemiczne (AST, ALT, bilirubina, mocznik, kreatynina, elektrolity) – co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania aksykabtagenu cyloleucelu (Axi-cel) albo tisagenlecleucelu (Tisa-cel), a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p>Monitorowanie skuteczności leczenia po podaniu CAR-T</p> <p>1) co 3 miesiące – monitorowanie z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T.</p>

Piksantron	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Tisagenlecleucel Aksykabtagenu cyloleucel
<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. W przypadku polatuzumabu wedotyny i tafasytamabu po 3 cyklu leczenia można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>			

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

DLBCL jest najbardziej rozpowszechnionym spośród agresywnych podtypów NHL i odpowiada za około 30-33% wszystkich jego przypadków [Singh 2018, Sehn 2021, Al-Hamadani 2015].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B występują w każdej grupie wiekowej, ale częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem [Szczekliak 2022, Warzocha 2017, Bielska 2013]. W Stanach Zjednoczonych DLBCL jest najczęściej rozpoznawany u osób w wieku 65-74 lat [SEER 2023]. W Europie i Japonii mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi około 70 lat, natomiast w Chinach 55 lat [Smith 2015, Le Guyader-Peyrou 2016, Muto 2018].

Częstość występowania DLBCL jest wyższa wśród mężczyzn niż kobiet. Pewne różnice odnotowano także w różnych grupach etnicznych, przy czym wskaźniki były wyższe u osób rasy białej w porównaniu z osobami rasy czarnej i azjatyckiej w populacjach amerykańskich [SEER 2023, Shenoy 2011].

Stany powodujące immunosupresję, w tym choroby autoimmunologiczne takie jak reumatoidalne zapalenie stawów lub łuszczyca, HIV/AIDS, dziedziczne zaburzenia immunologiczne i immunosupresja po przeszczepieniu narządu również zwiększają ryzyko wystąpienia NHL [Kane 2019, NCI 2023].

Zgodnie z ogólnosiwiatowym raportem GLOBOCAN², 2,8% wszystkich nowych nowotworów w 2018 r. stanowiły NHL i były odpowiedzialne za 2,6% wszystkich zgonów z powodu choroby onkologicznej. Częstość występowania NHL standaryzowana względem wieku (na 100 tys. osób) wyniosła 6,7 u mężczyzn, co odpowiada 284 713 nowym przypadkom i 4,7 u kobiet, co odpowiada 224 877 nowym przypadkom. Wskaźniki śmiertelności wyniosły 3,3 i 2,0 odpowiednio u mężczyzn i kobiet, co uczyniło NHL trzynastym najczęściej występującym nowotworem na świecie i dwunastą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów [Bray 2018]. Zakładając, że DLBCL odpowiada za około 30% przypadków NHL, częstość występowania tego nowotworu wynosi około 1-2 na 100 tys. Na całym świecie, podczas gdy

² Internetowa baza danych zawierająca ogólnosiwiatowe statystyki dotyczące nowotworów oraz szacunki dotyczące zachorowalności i umieralności na nowotwory (36 typów) w 185 krajach.

Orphanet szacuje częstość występowania DLBCL na 1–5 na 10 tys., co kwalifikuje tę chorobę do chorób rzadkich [Orphanet 2023].

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

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

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) poniższa tabela przedstawia liczbę zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych rozlanych (kod ICD-10: C.83) u dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 2000-2020 [KRN 2023].

Tabela 8.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych rozlanych u dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 2000-2020 [KRN 2023]

Rok	Zachorowania		Zgony	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
2000	234	242	129	193
2001	292	317	177	184
2002	356	402	142	181
2003	416	499	142	184
2004	532	585	131	176
2005	537	638	145	165
2006	620	688	135	170
2007	681	774	153	227
2008	718	756	220	206
2009	747	759	216	236
2010	772	822	244	254
2011	716	773	272	264
2012	796	883	259	239
2013	751	840	238	278

Rok	Zachorowania		Zgony	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
2014	869	862	234	233
2015	771	837	314	291
2016	703	751	312	312
2017	746	834	270	298
2018	791	809	276	289
2019	750	809	253	250
2020	666	702	235	237

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

W raporcie przygotowanym przez KRN i Narodowy Instytut Onkologii opublikowano dane dotyczące chorób nowotworowych w Polsce w 2020 roku. W tabeli poniżej przedstawiono współczynnik surowy oraz wartości współczynników według dwóch standardów: standardowej populacji świata i standardowej populacji Europy z 2013 roku dla zachorowalności i umieralności w przypadku chłoniaków nieziarniczych rozlanych (ICD-10 C83).

Tabela 9.
Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn i kobiet przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83

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

M-mężczyźni, K-kobiety

Źródło: opracowanie własne na podstawie NIO 2022

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

Obciążenie chorobą

Proces rozpoznania i leczenia choroby nowotworowej stanowi dla chorego obciążenie zarówno psychiczne, jak i fizyczne. W raporcie z 2022 roku, dotyczącym chorób hematologicznych i nowotworowych w Polsce, odnotowano, że spośród osób z rozpoznaniem choroby układu krwiotwórczego i chłonnego, aż 89% chorych, zgłosiło pogorszenie jakości życia związane z rozpoznaniem i procesem terapeutycznym [HematoKoalicja 2022]. Rozpoznanie śmiertelnej choroby może wyzwolić natychmiastową reakcję stresową, toteż chorzy na DLBCL znacznie częściej doświadczają lęku, zespołu stresu pourazowego i depresji w porównaniu do populacji ogólnej, przy czym stany lękowe częściej zgłaszają osoby młodsze a depresję osoby starsze. Choroba i długotrwały proces terapeutyczny zakłócają normalne funkcjonowanie chorego, czego konsekwencją jest tymczasowe lub stałe wyłączenie z niektórych ról społecznych i rezygnacja z pewnych form aktywności. Dotknięte są głównie kluczowe obszary życia, takie jak praca zawodowa i życie rodzinne, a ograniczenie sprawności wiąże się z potrzebą pomocy i wsparcia ze strony innych [Oerlemans 2014, Øvlisen 2021, Ulaniecka 2021, Gapik 2004].

Chorzy na DLBCL doświadczają znacznego obciążenia chorobą. W ogólnokrajowym badaniu przeprowadzonym w USA wykazano, że u większości chorych DLBCL wpływał negatywnie na poziom energii (78%), jakość snu (63%) i ogólną jakość życia (54%). Ponadto większość chorych zgłaszała obawy dotyczące nawrotu lub nasilenia się choroby (83%) i wskazała, że opóźnienie progresji choroby było dla nich ważne (96%) [Price 2019].

Należy także zaznaczyć, że w porównaniu z innymi nowotworami, DLBCL wywiera większy wpływ na jakość życia. Badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziło, że chorzy na DLBCL (u 80% zgłoszono oporność lub nawrót choroby) doświadczają znacznie gorszej jakości życia w porównaniu z ogólną populacją chorych na nowotwory, zarówno pod względem wyników funkcjonalnych, jak i w większości zgłaszanych objawów [Ma 2021].

Istotne jest, że chorzy na R/R DLBCL doświadczają obniżonej jakości życia również podczas leczenia. Wykazano, że wśród chorych na R/R DLBCL otrzymujących standardową terapię, w tym rytuksymab, terapię zawierające platynę i HSCT, odnotowano negatywny wpływ na funkcjonowanie i zgłaszane objawy, jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oraz czynniki związane z użytecznością zdrowia [Lin 2020].

Większość nawrotów DLBCL występuje w czasie 24. miesiący od rozpoczęcia leczenia [Maurer 2014; Maurer 2018]. Co istotne, u chorych na DLBCL, wraz z kolejną linią leczenia obserwowany jest wyraźny spadek HRQoL. Zgłaszane wartości HRQoL, nawet w przypadku osiągnięcia odpowiedzi na leczenie, są znacznie gorsze u chorych stosujących leczenie 3. linii niż u chorych stosujących terapię 1. i 2. linii leczenia [Wang 2018, Shah 2021, Ma 2021, Maziarz 2020, Patrick 2021].

W ramach oceny dotyczącej wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej po leczeniu 1. linii DLBCL, w analizie przeprowadzonej przez Medicare, wykazano, że miesięczne koszty opieki zdrowotnej ponoszone przez chorych z nawrotem są trzykrotnie wyższe, niż u chorych bez nawrotu m. in. z powodu konieczności częstszych przyjęć do szpitala. Z kolei, w ramach analizy przeprowadzonej w latach 2011-2017 w USA, oceniono, że całkowite koszty leczenia 3. linii były około 2-krotnie wyższe w przypadku chorych poddanych aut-HSCT w porównaniu z chorymi, którzy otrzymali chemioimmunoterapię lub radioterapię [Tkacz 2020].

Podsumowując, u chorych na DLBCL jakość życia jest znacznie niższa, nie tylko względem osób zdrowych, ale i w porównaniu z chorymi na inne nowotwory. Co więcej, z każdą kolejną linią leczenia, chorzy odczuwają kolejne spadki jakości życia. Chorzy na DLBCL muszą zmagać się ze znacznym obciążeniem społecznym. Zwiększony poziom stresu, zaburzenia fizyczne i psychiczne wynikające z choroby prowadzą do trudności w codziennym funkcjonowaniu i uzależnienia od wsparcia i pomocy bliskich. Chorzy na R/R DLBCL generują znaczne obciążenie ekonomiczne dla płatników, a koszty pozostają stałe w momencie przejścia chorego do kolejnych linii leczenia [Tkacz 2020].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych na nawrotową/oporną na leczenie postać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL).

Należy podkreślić, że wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) obejmuje dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL po ≥ 2 . liniach terapii systemowej. Ze względu na fakt, iż HGBCL jest podtypem DLBCL, w niniejszej analizie przedstawiono zalecenia dla DLBCL ogółem oraz dodatkowo dla HGBCL, jeśli w wytycznych przedstawiono zalecenia osobno dla tego podtypu.

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

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

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

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
NCCN 2024*	2024 [NCCN 2024]	Leczenie chłoniaków z komórek B
DGHO 2024	2024 [DGHO 2024]	Leczenie DLBCL
NCI 2023	2023 [NCI 2023]	Leczenie NHL
CCA 2023	2023 [CCA 2023]	Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie chłoniaków
SEOM-GOTEL 2022	2023 [SEOM-GOTEL 2022]	Wytyczne dotyczące DLBCL
SMO 2022	2022 [SMO 2022]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
ALA 2021	2021 [ALA 2021]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
LC 2021	2021 [LC 2021]	Leczenie nawracającego/ opornego na leczenie DLBCL
Wytyczne polskie		
PTOK 2020	2020 [PTOK 2020]	Wytyczne dotyczące DLBCL

*wersja 1.2024

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

U chorych z nawrotem choroby w czasie <12 miesięcy po rozpoczęciu 1. linii leczenia lub chorobą pierwotnie oporną zaleca się terapię CAR-T lub terapię pomostową przed CAR-T. Jeśli chory nie kwalifikuje się do terapii CAR-T zaleca się udział w badaniu klinicznym lub inną terapię 2L lub terapię paliatywną RT.

W przypadku choroby nawrotowej lub opornej na leczenie po >12 miesiącach po rozpoczęciu 1. linii leczenia standardem leczenia u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia jest ASCT. W ramach przygotowania do ASCT chorzy otrzymują chemioimmunoterapię (CIT),

³ ALA – ang. *Australasian Lymphoma Alliance* – australijski związek ds. chłoniaków; LC – ang. *Lymphoma Canada* – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z Lymphoma Canada; SMO – ang. *Society of Medical Oncology* – Towarzystwo Onkologii Medycznej; CCA – ang. *Cancer Care Alberta* – wytyczne dot. leczenia raka w Albercie (Kanada); NCCN – ang. *National Comprehensive Cancer Network* – Krajowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w Stanach Zjednoczonych; NCI – ang. *National Cancer Institute* – Narodowy Instytut Nowotworów; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; SEOM – ang. *Spanish Society of Medical Oncology* – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; GOTEL – ang. *Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas* – Grupa Onkologiczna ds. Leczenia i Badania Chłoniaków; DGHO – niem. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie* - Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej

która obejmuje szereg schematów chemioterapii (CT) z rytuksymabem (RTX) jako terapię indukcyjną.

U chorych, którzy osiągają CR (i niektórych chorych z PR) zaleca się:

- HDT + ASCR⁴ ± RT;
- udział w badaniu klinicznym;
- allo-HSCT ± RT;
- CAR-T – terapia dedykowana dla chorych z PR.

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

- terapie celowane: polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab (Pola-BR) lub tafasytamab + lenalidomid (Tafa + Len);
- CAR-T;
- CIT, w tym np.
 - GemOx (gemcytabina + oksaliplatyna) ± RTX;
 - CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± RTX;
 - GDP (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna/cisplatyna) ± RTX.
- RTX w monoterapii;
- paliatywną RT;
- najlepsze leczenie wspomagające (BSC);
- udział w badaniu klinicznym.

W przypadku chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 2. linii lub u których nawrót choroby wystąpił później, postępowanie w 3. i kolejnych liniach leczenia obejmuje:

- **lonkastuksymab tezyryny;**

⁴ Chemioterapia w wysokich dawkach / autologiczne ratowanie komórek macierzystych (HDT/ASCR): odnosi się do schematu leczenia polegającego na wysokiej dawce chemioterapii, której celem jest zniszczenie jak największej liczby komórek nowotworowych. Następnie choremu przeszczepia się jego własne komórki macierzyste, które zostały pobrane przed chemioterapią i przechowywane w niskiej temperaturze. Ma to na celu pomoc organizmowi w szybszej regeneracji zniszczonej tkanki. Ten schemat leczenia jest stosowany głównie w przypadku nowotworów krwi i limfatycznych, takich jak chłoniaki [Popovic 2015, Feyler 2007].

-
- terapie CAR-T (jeśli nie stosowano wcześniej);
 - selineksor;
 - epkorytamab;
 - glofitamab;
 - alternatywne leczenie systemowa R/R DLBCL, w tym CIT (wcześniej niestosowane);
 - paliatywną RT;
 - piksantron;
 - udział w badaniu klinicznym.

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

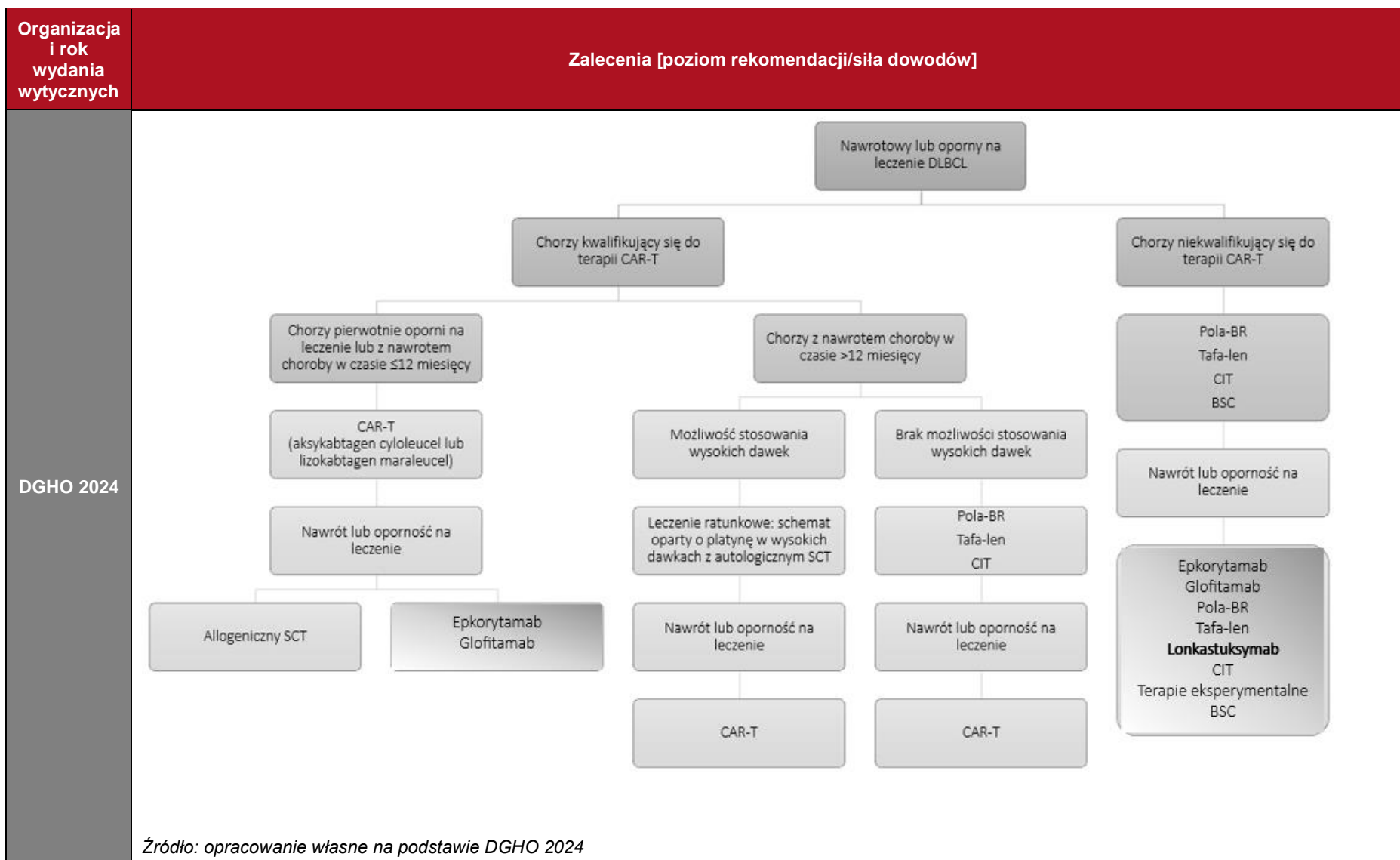
Tabela 10.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DLBCL i HGBCL

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

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]			
	Podział leczenia ze względu na linie przedstawiono poniżej ⁵			
	Leczenie 2. linii (chorzy oporni na leczenie 1. linii lub nawrót choroby <12 mies.)	Leczenie 2. linii u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia (nawrót choroby >12 mies.)	Leczenie 2. linii u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia (nawrót choroby >12 mies.)	Leczenie ≥3. linii (nawrót choroby >12 mies. lub choroba oporna na leczenie)
	<p>Chorzy kwalifikujący się do terapii CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksykabtagen cyloleucel lub lisokabtagen maraleucel (z terapią pomostową jeśli jest wskazana, np. CIT, Pola-BR lub RT) <p>Chorzy niekwalifikujący się do terapii CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udział w badaniu klinicznym; • terapia systemowa 2. linii; • paliatywna RT • BSC 	<ul style="list-style-type: none"> • terapia CIT; <p>Chorzy z CR po 2. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HDT+ ASCR ± RT lub • udział w badaniu klinicznym lub • allo-HSCT± RT. <p>Chorzy z PR po 2. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T lub • HDT+ ASCR ± RT lub • udział w badaniu klinicznym lub • allo-HSCT± RT. <p><u>W przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy przystąpić do leczenia 3. linii.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • terapia CAR-T (lisokabtagen maraleucel); • Pola-BR lub • Tafa-Len lub • CIT (np. CEOP, DA-EPOCH ± RTX, GDP ± RTX, RTX) lub • udział w badaniu klinicznym lub • paliatywna RT lub • BSC. 	<ul style="list-style-type: none"> • terapię 3. linii, CAR-T (jeśli nie stosowano wcześniej), epkorytamab, glofitamab, lonkastuksymab tezyryny, selineksor; • alternatywna terapia systemowa (niestosowana wcześniej) lub; • udział w badaniu klinicznym lub; • paliatywna RT lub; • BSC.

⁵ Opracowano na podstawie NCCN 2023 (str. 66, 67)



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
NCI 2023	<p>Autorzy wytycznych wymienili zalecane terapie wraz z wynikami klinicznymi. Poniżej opisano wyniki kliniczne, dla których autorzy określili poziom dowodów. Wśród opcji terapeutycznych stosowanych w DLBCL wskazuje się:</p> <p>Terapię CAR-T (chorzy z nawrotem w czasie 12 mies. od początkowej chemioterapii w czasie przyjmowania R-CHOP):</p> <ul style="list-style-type: none"> W randomizowanym badaniu klinicznym (RCT) uczestniczyli chorzy z opornym lub nawrotowym w czasie 12 miesięcy DLBCL od początkowej chemioterapii w czasie stosowania R-CHOP. Chorych randomizowano do przyjmowania terapii CAR-T (akcykaptagen cytoleucel) z terapią pomostową lekami sterydowymi oraz do przyjmowania CIT w 2. linii leczenia (R-ICE lub R-DHAP⁶), po której następowało ASCT. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 24,9 miesiąca, 2-letni wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS) wynosił 40,5% dla chorych, którzy otrzymywali terapię CAR-T i 16,3% dla chorych, którzy otrzymali chemioimmunoterapię, a następnie ASCT. [poziom dowodów B1]. Istotnie klinicznie i statystycznie różnice w jakości życia uzyskano w ramieniu CAR-T w 100. i 150. dniu w porównaniu ze standardową terapią [poziom dowodów A2]. W innym badaniu RCT uczestniczyli chorzy przyjmujący terapię CAR-T (lisokaptagenem maraleucel), w tym 63% chorych otrzymywało terapię pomostową. Druga grupa chorych otrzymywała CIT w 2. linii leczenia, a następnie ASCT. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 6,2 miesiąca, mediana PFS wyniosła 14,8 miesiąca dla chorych, którzy otrzymywali lisokaptagen maraleucel i 5,7 miesiąca dla chorych, którzy otrzymali CIT, a następnie ASCT [poziom dowodów B1]; W innym badaniu RCT chorzy otrzymywali terapię CAR-T (tisagenlecleucel), przy czym większość chorych otrzymywała terapię pomostową. Druga grupa chorych otrzymywała CIT w 2. linii leczenia, a następnie ASCT. W badaniu nie uzyskano różnic między grupami w zakresie EFS [poziom dowodów B1]; <p>Przeszczepienie szpiku kostnego/komórek macierzystych</p> <ul style="list-style-type: none"> Wytyczne opierają się na badaniu <i>EORTC-PARMA</i>. Przy 5-letniej medianie obserwacji wskaźnik EFS uległ znacznej poprawie po przeszczepieniu szpiku kostnego w porównaniu z chorymi, którzy nie zostali poddani przeszczepieniu (46% vs. 12%). Odsetek OS był również istotnie lepszy w grupie chorych po przeszczepieniu w porównaniu z chorymi bez przeszczepienia (53% vs. 32%) [poziom dowodów A1]; W prospektywnym badaniu wyższy OS po przeszczepieniu szpiku kostnego mieli chorzy z nawrotem po >12 miesiącach od rozpoznania niż chorzy, u których nawrót wystąpił wcześniej (8-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 29% vs. 13%) [poziom dowodów C1]; W badaniu RCT, uczestniczyli chorzy na DLBCL w pierwszym nawrocie lub oporni na leczenie pierwszej linii. Jedna grupa chorych otrzymywała R-ICE, a druga R-DHAP, po którym następowało ASCT. Pomiędzy grupami nie było różnic w 3-letnim EFS ani OS [poziom dowodów A1]; <p>Terapia CAR-T w przypadku nawrotu choroby po ASCT</p> <ul style="list-style-type: none"> W wielu badaniach oceniających terapię CAR-T u chorych z opornym na leczenie DLBCL odsetek CR wynosił od 50% do 60%, a wskaźnik OS w czasie 2 lat wynosił od 40% do 50%. Długoterminowe utrzymanie odpowiedzi nie zostało jeszcze określone u wysoce wyselekcjonowanych chorych [poziom dowodów C3];

⁶ schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia CAR-T jest opcją leczenia dla chorych z chorobą oporną. Wyniki ww. badań zostały zweryfikowane poza badaniem w dwóch raportach, które obejmowały 397 chorych leczonych po zatwierdzeniu CAR-T przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) [poziom dowodów C3]; <p>Tafa-Len</p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu II fazy chorych z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL leczono tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem. Współczynnik CR wyniósł 43%, a odsetek obiektywnych odpowiedzi 60%. FDA zatwierdziła terapię skojarzoną tafasytamabu i lenalidomidu u chorych z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL [poziom dowodów C3]; <p>Rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem</p> <ul style="list-style-type: none"> • W dwóch badaniach fazy II u 49 chorych ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie lenalidomidem z rytuksymabem wyniósł od 19% do 35% [poziom dowodów C3]; <p>Pola-BR</p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu RCT chorych z R/R DLBCL leczono polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) lub samym BR. Współczynnik CR w badaniu PET-TK wyniósł 40% dla Pola-BR, w porównaniu z 18% dla BR. Podobnie mediana PFS była wyższa u chorych, którzy otrzymywali Pola-BR (9,5 miesiąca) niż u chorych, którzy otrzymywali BR (3,7 miesiąca). OS wyniósł 12,4 miesiąca u chorych, którzy otrzymywali Pola-BR w porównaniu z 4,7 miesiąca u chorych, którzy otrzymywali BR [poziom dowodów C1]; <p>Lonkastuksymab tezyryny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie fazy I i II obejmowało chorych z chorobą nawrotową lub oporną na leczenie. Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 48,3%, a odsetek CR wyniósł 24% [poziom dowodów C3]; <p>Bispecyficzne przeciwciała angażujące komórki T Paliatywna radioterapia.</p>
SEOM-GOTEL 2023	<p>Chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie postać DLBCL</p> <ul style="list-style-type: none"> • u kwalifikujących się chorych, w przypadku pierwszego nawrotu lub oporności na leczenie, należy zastosować chemioterapię 2. linii a następnie HDT u chorych wykazujących chemowrażliwość [rekomendacja IIA]; • chorzy z pierwszym R/R DLBCL niekwalifikujący się do HDT powinni być leczeni konwencjonalną chemioterapią 2. linii [rekomendacja IIIA]; • obecnie stosowanie terapii CAR-T w pierwszym nawrocie DLBCL nie jest jak dotąd uzasadnione, chociaż zalecenie to może zostać zmodyfikowane w najbliższej przyszłości [rekomendacja IIC]; • chorzy, u których nie uzyskano odpowiedzi lub u których doszło do nawrotu po HDT mogą być kandydatami do terapii CAR-T [rekomendacja IIIA]; • w przypadku nawrotu po HDT i terapii CAR-T lub u chorych, którzy nie są kandydatami do terapii CAR-T, można zastosować Pola-BR, Tafa-Len, piksantronem lub paliatywną konwencjonalną chemioterapią w niskich dawkach. Leczenie przeciwciałami bispecyficznymi lub innymi nowymi lekami w ramach badania klinicznego jest wysoce zalecane [rekomendacja IIIA].
CCA 2023	Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<p>Chorzy z nawrotem choroby w czasie >12 miesięcy od zakończenia chemioterapii R-CHOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie chemioterapią ratunkową zawierającą platynę, a następnie HDT i ASCT u chorych, którzy odpowiedzieli na chemioterapię; • U chorych ze sprawnością 0-2 w skali ECOG, z prawidłową czynnością narządową i brakiem aktywnych zakażeń z nawrotem choroby >12 miesięcy po początkowej chemioterapii R-CHOP, zaleca się leczenie HSCT tak szybko, jak to możliwe; • Zaleca się rozważyć zastosowanie leczenia R-DICEP⁷ zamiast R-GDP⁸ w tej populacji chorych; • U chorych kwalifikujących się do przeszczepienia zaleca się leczenie rytuksymabem w połączeniu z chemioterapią ratunkową, aby zmaksymalizować szansę na odpowiedź, oraz oczyścić krew z komórek nowotworowych <i>in vivo</i>. <p>Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie <12 miesięcy od zakończenia chemioterapii R-CHOP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku finansowania ze środków publicznych chorzy powinni być kierowani na terapię CAR-T jako terapię 2. linii; • Zamiast terapii CAR-T zaleca się leczenie chemioterapią ratunkową zawierającą platynę: <ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych z nawrotem w czasie 3-12 miesięcy należy rozważyć leczenie R-DICEP zamiast R-GDP, szczególnie w przypadku braku szybkiej progresji choroby oraz prawidłowego stężenia LDH; ○ U chorych z chorobą oporną na leczenie zaleca się leczenie za pomocą R-GDP lub R-GemOx. • U chorych, którzy nie uzyskali nawet częściowej odpowiedzi na leczenie zaleca się terapię CAR-T, natomiast w przypadku chorych wrażliwych na chemioterapię zaleca się leczenie za pomocą HDT oraz ASCT. <p>Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem choroby po >2. linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z nawracającym lub opornym na leczenie DLBCL po >2. liniach leczenia systemowego, ze sprawnością ECOG 0-2, prawidłową czynnością narządową i brakiem zakażeń należy rozważyć leczenie za pomocą terapii CAR-T; • Aby rozważyć terapię CAR-T, chorzy muszą mieć za sobą nieskuteczne standardowe terapie (tj. chemioterapię pierwszego linii R-CHOP i chemioterapię ratunkową zawierającą platynę). <p>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako terapię 2. linii zaleca się R-GemOx, ponieważ jest dobrze ugruntowanym schematem w leczeniu ambulatoryjnym opartym na pochodnych platyny, który jest lepiej tolerowany przez starszych chorych niż inne schematy, takie jak GDP, DHAP lub ICE, chociaż wiąże się ze znaczną mielosupresją; • U chorych ze sprawnością 0-2 w skali ECOG oraz prawidłowymi funkcjami hematologicznymi z >2. nawrotem lub niekwalifikujących się lub nietolerujących leczenia R-GemOx zaleca się Pola-BR; • Zatwierdzonym leczeniem w tej grupie chorych jest również Tafa-Len;

⁷ schemat chemioterapii: cyklofosfamid w dużych dawkach, etopozyd, cisplatyna w skojarzeniu z rytuksymabem

⁸ schemat chemioterapii: gemcytabina, deksametazon, cisplastyna w skojarzeniu z rytumsymabem

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • U chorych potencjalnie kwalifikujących się do terapii CAR-T należy unikać stosowania bendamustyny i tafasytamabu ze względu na ryzyko związane z limfodeplecją i obniżenia poziomu CD19; • U niektórych chorych paliatywnych w trakcie lub po drugim nawrocie choroby objawową korzyść może przynieść sam prednizon lub codzienna doustna chemioterapia w małych dawkach z chlorambucylem (0,1 mg/kg mc./dobę) lub etopozyd w dawce 50 mg/dobę lub skojarzona terapia doustna, taka jak schemat chemioterapii: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosamid (PEPC); • W przypadku chorych paliatywnych korzyść może przynieść radioterapia obszarów pierwotnie zajętych do miejsc objawowych lub miejscowych nawrotów; <p>Priorytetem dla wszystkich chorych z nawrotowym/ opornym DLBCL, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii, powinno być ustalenie celów opieki i zapewnienie terminowej integracji opieki paliatywnej.</p>
SMO 2022	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</p> <p>U chorych na DLBCL z nawrotem/opornością na leczenie zaleca się leczenie ratunkową chemioterapią (schematem GDP±R ze względu na niższe ryzyko wystąpienia neutropenii oraz łatwość podawania w warunkach ambulatoryjnych). Inne zalecane opcje leczenia obejmują R±ICE, R±DHAP i skierowanie do ośrodka transplantacyjnego w przypadku całkowitej lub częściowej odpowiedzi [konsensus: 100% zgodności].</p> <p>U chorych na DLBCL z nawrotem/ opornością na leczenie po niepowodzeniu ratunkowego leczenia 1. linii zaleca się leczenie paliatywne lub rozważenie skierowania chorego do ośrodka o zwiększonych zasobach w przypadku chęci kontynuacji leczenia z zamiarem wyleczenia [konsensus: 100% zgodności].</p> <p>U chorych, którzy uzyskali pełną odpowiedź na leczenie po leczeniu 2. linii zaleca się leczenie za pomocą ASCT; co nie jest wskazane u chorych z pełną odpowiedzią na leczenie po terapii 1. linii [konsensus: 100% zgodności].</p>
ALA 2021	<p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na DLBCL z pierwszym nawrotem/progresją, którzy kwalifikują się do HDT z auto-HSCT, zaleca się ratunkową CIT, a następnie auto-HSCT [I, A]; • Wrażliwość na CIT ratunkową, określona za pomocą FDG-PET, jest warunkiem wstępnym do przeprowadzenia auto-HSCT ze względu na wysoki odsetek niepowodzeń związanych z chemioopornością [III-2, A]; • Należy rozważyć alternatywne lub dodatkowe strategie ratunkowe dla chorych reagujących na leczenie, u których nie udało się osiągnąć całkowitej odpowiedzi za pomocą FDG-PET przed ASCT. Opcje obejmujące przystąpienie do ASCT, radioterapii, terapii CAR-T i badania klinicznego należy ustalać indywidualnie dla każdego chorego [III-2, C]. <p>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych na nawrotowy/ oporny DLBCL jako pierwszą opcję leczenia zaleca się włączenie do udziału w badaniu klinicznym, jeśli jest to możliwe; • W przypadku niektórych chorych terapia CAR-T stanowi potencjalną opcję leczniczą, w związku z czym w przypadku rozważania takiego podejścia zaleca się wczesną rozmowę z ośrodkiem terapii CAR-T; • U chorych z nawrotem o ograniczonym stopniu zaawansowania zaleca się leczenie za pomocą radioterapii.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
LC 2021	<p><u>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia:</u></p> <p>Chorzy kwalifikujący się do przeszczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych kwalifikujących się do przeszczepienia, zaleca się ratunkową chemioterapię (zaleca się 3 cykle GDP±R, z podobną skutecznością można również stosować R-ICE lub R-DHAP; alternatywą jest również R-DICEP), a następnie HDT i ASCT [kategoria 1]. • Kwalifikacja do HDT oraz ASCT opiera się na następujących kryteriach: <ul style="list-style-type: none"> ○ chorzy w dobrej kondycji (bez ograniczeń wiekowych); ○ choroba wrażliwa na chemioterapię; ○ dobry stan sprawności (ECOG ≤2); ○ brak aktywnego zajęcia OUN; ○ prawidłowa czynność narządów zgodnie z obowiązującymi wytycznymi; ○ IPI 0-1, brak dużej masy guza (ang. <i>bulky</i>) oraz ≤1 lokalizacja pozawęzłowa. <p>Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych, którzy kwalifikują się do intensywnej terapii po nieudanej terapii ratunkowej (brak odpowiedzi CR/PR) lub nieudanej SCT zaleca się terapię CAR-T [kategoria 1]; • Kwalifikacja do CAR-T opiera się na następujących kryteriach: <ul style="list-style-type: none"> ○ przyjęcie ≥2. linii leczenia systemowego; ○ dobry stan sprawności (ECOG ≤2); ○ niestosowanie immunoterapii adoptywnej komórkami T w wywiadzie; ○ brak aktywnej choroby OUN; ○ brak istotnych zaburzeń funkcji narządów (zgodnie z wytycznymi); • U chorych, u których po leczeniu terapią CAR-T nastąpił nawrót choroby zaleca się leczenie za pomocą terapii paliatywnej (GDP, metotkresat + etopozyd + cisplatyna (MEP), ISRT, prednizon, chlorambucyl, etopozyd, skojarzona terapia doustna (tj. PEPC, cyklofosfamid/ Celebrex lub VP16/ prednizon) lub udział w badaniu klinicznym; • U chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii CAR-T zaleca się leczenie za pomocą terapii paliatywnej lub włączenie do udziału w badaniu klinicznym (dla tych chorych mogą być dostępne nowe opcje terapeutyczne takie jak Pola-BR) [kategoria 2A]. <p><u>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia zaleca się leczenie za pomocą terapii paliatywnej lub udział w badaniu klinicznym.
PTOK 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków. U chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie zaleca się auto-HSCT (IA); • U chorych, którzy uzyskali PR na leczenie po leczeniu ratunkowym zaleca się chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR konsolidację za pomocą auto-HSCT, którą należy rozważyć również u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (IIB); • Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB); • Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC); • Niektórzy chorzy z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB); • Po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, u chorych z nawrotowym/opornym DLBCL opcją terapeutyczną może być piksantron.

ALA 2021

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

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

LC 2021

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

SMO 2022

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

CCA 2023

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

NCCN 2024

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

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

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

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

NCI 2023

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

- A2 – Metaanaliza randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych z punktem końcowym obejmującym całkowite przeżycie od określonego czasu, zgony lub zgony z określonej przyczyny.
- A3 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie lub nie) z punktem końcowym obejmującym jakość życia, który jest dobrze zbadany, istotny klinicznie i dokładnie oceniony;
- B1 – Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepienie lub nie) z punktem końcowym obejmującym przeżycie wolnego od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby lub różnice w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby;
- B2 – Metaanaliza RCT z punktem końcowym EFS, przeżyciem wolnym od choroby (DFS), PFS lub dokładnie ocenioną jakością życia;
- B3 – RCT (z podwójnie ślepą próbą lub bez ślepej próby) z punktem końcowym w postaci odsetka chorych z odpowiedzią na leczenie dotyczącą guza lub pomiaru jakości życia, który nie osiąga poziomu opisanego w A3;
- B4 – Nierandomizowane, wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, obejmującym OS w określonym czasie, zgony, zgony z określonej przyczyny, dokładnie ocenioną jakość życia, EFS, DFS, PFS lub różnice w odpowiedzi guza
- C1 – Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami z punktem końcowym obejmującym całkowite przeżycie od określonego czasu, zgony, zgony z określonej przyczyny lub dokładnie ocenionej jakości życia;
- C2 – Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami z punktem końcowym obejmującym przeżycie wolne od zdarzeń, przeżycie wolne od choroby lub różnice w czasie przeżycia wolnego od progresji choroby;
- C3 – Serie przypadków lub inny projekt badania obserwacyjnego, w tym badania z niekolejnymi przypadkami, których punktem końcowym był wskaźnik odpowiedzi guza lub pomiar jakości życia, który nie osiąga poziomu wiarygodności opisanego w A3;
- D – Anegdotyczne doświadczenie lub opinia eksperta.

SEOM-GOTEL 2023

Siła rekomendacji:

- A – Zarówno silne dowody skuteczności, jak i znaczące korzyści kliniczne potwierdzają zalecenie stosowania. Powinno być zawsze rekomendowane.
- B – Umiarkowane dowody skuteczności lub silne dowody skuteczności, ale tylko ograniczone korzyści kliniczne – uzasadniają zalecenie stosowania. Ogólnie powinno być rekomendowane.
- C – Dowody na skuteczność są niewystarczające, aby uzasadnić zalecenie lub przeciwwskazanie do stosowania, lub dowody na skuteczność mogą nie przeważać nad niekorzystnymi konsekwencjami (np. toksyczność leku, interakcje lekowe) lub kosztami chemiopropylaktyki lub alternatywnych metod. Opcjonalnie rekomendowane.
- D – Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki przemawiają za zaleceniem niestosowania. Ogólnie nie powinno być rekomendowane.
- E – Silne dowody na brak skuteczności lub niekorzystne wyniki przemawiają za zaleceniem niestosowania. Nigdy nie powinno być rekomendowane.

Jakość danych naukowych:

- I – Dowody z co najmniej 1 prawidłowo randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego.
- II – Dowody z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania klinicznego bez randomizacji, z badań kohortowych, kliniczno-kontrolnych badań analitycznych (najlepiej z >1 ośrodka), dowody z wielu serii czasowych lub spektakularne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów.
- III – Dowody w oparciu o opinie szanowanych ekspertów, oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komitetów ekspertów.

DGHO 2024

Brak informacji na temat poziomu rekomendacji lub siły zalecenia

PTOK 2020

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

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

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

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

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

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

3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce

Analiza statusu refundacyjnego dostępnych terapii wskazuje, że obecnie w Polsce chorzy z nawrotowym lub opornym DLBCL i HGBCL, mają możliwość leczenia terapiami wchodzącymi w skład określonych wytycznymi schematów leczenia w ramach:

- katalogu chemioterapii C, w tym we wskazaniu:
- C83 (ICD-10: chłoniaki niezarnicze rozlane);
- C83.3 (ICD-10: chłoniaki niezarnicze rozlane wielokomórkowe);
- wykazu A;
- Programu Lekowego B.12.FM⁹.

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

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

⁹ Praktyka kliniczna leczenia chłoniaków B-komórkowych w Polsce jest definiowana zapisami Programu lekowego B.12.FM, który składa się z trzech części:

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

Tabela 11.

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

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	ZOMZ ¹⁰	ODP ¹¹	ICD-10 ¹²
Rytuksymab	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
DHA + pochodna platyny ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	deksametazon	A	ryczałt	nowotwory złośliwe
	cisplatyna/karboplatyna	C.11/C.6	bezpłatny	C83.3
ICE ± rytuksymab	ifosfamid	C.31	bezpłatny	C83.3
	karboplatyna	C.6	bezpłatny	C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
GDP ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	deksametazon	A	ryczałt	nowotwory złośliwe
	cisplatyna	C.11	bezpłatny	C83.3
ESHAP ± rytuksymab	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	metylprednizolon	A	ryczałt	leczenie paliatywne białaczek i chłoniaków u dorosłych
	cytarabina	C.14	bezpłatny	C83.3
	cisplatyna	C.11	bezpłatny	C83.3
GemOx ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	oksaliplatyna	C.46.b	bezpłatny	C83.3
MINE ± rytuksymab	mesna	C.0.08	bezpłatny	środek uroprofilaktyczny po podaniu ifosfamidu, cyklofosfamidu, trofosfamidu
	ifosfamid	C.31	bezpłatny	C83.3
	mitoksantron	**	**	**
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
CEOP ± rytuksymab	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	winkrystyna	C.61	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3

¹⁰ ZOMZ=Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1.04.2024 r.

¹¹ ODP=Poziom odpłatności

¹² wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	ZOMZ ¹⁰	ODP ¹¹	ICD-10 ¹²
DA-EPOCH ± rytuksymab	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	winkrystyna	C.61	bezpłatny	C83.3
	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	doksorubicyna	C.21.b, C.20	bezpłatny	C83.3
bendamustyna ± rytuksymab	bendamustyna	C.67	bezpłatny	C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9*
lenalidomid ± rytuksymab	lenalidomid	C.84.d	bezpłatny	C83
GemVin ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83.3
	winorelbina			brak finansowania
CEPP ¹³ ± rytuksymab	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	prokarbazyna	**	**	**
	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
brentuksymab wedotyny	brentuksymab wedotyny			brak finansowania
ibrutynib	ibrutynib			brak finansowania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie MZ*

*w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) na dzień 1.04.2024 r. nie wyszczególniono kodu C83.3 dotyczącego DLBCL, ale zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM bendamustyna jest stosowana jako składowa terapii u chorych z DLBCL. Ponadto jej stosowanie było również rozliczane dla skojarzonego schematu bendamustyna + rituksymab według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [AOTMiT 2021]

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

¹³ CEPP: schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon

Tabela 12.

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

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	ZOMZ ¹⁰	ODP ¹¹	ICD-10 ¹²
CAR T-cell ¹⁴	akcykaptagen cyloleucel	B.12.FM	bezpłatny	C83
	lisokaptagen maraleucel			brak finansowania
	tisagenlecleucel	B.12.FM	bezpłatny	C83
Pola-BR ± rytuksymab ± bendamustyna	polatuzumab wedotyny [^]	B.12.FM	bezpłatny	C83
	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
	bendamustyna	C.67	bezpłatny	C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9*
tafasytamab + lenalidomid	tafasytamab	B.12.FM	bezpłatny	C83
	lenalidomid	C.84.d	bezpłatny	C83
loncastuksymab tezyryna	loncastuksymab tezyryna			brak finansowania
selineksor	selineksor			brak finansowania
glofitamab	glofitamab			brak finansowania
epkorytamab	epkorytamab			brak finansowania
piksantron	piksantron	B.12.FM	bezpłatny	C83

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie MZ*

*w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1.04.2024 r. nie wyszczególniono kodu C83.3 dotyczącego DLBCL, ale zgodnie z zapisami programu lekowego B.12.FM bendamustyna jest stosowana jako składowa terapii u chorych z DLBCL. Ponadto jej stosowanie było również rozliczane dla skojarzonego schematu bendamustyna + rytuksymab według danych NFZ [AOTMiT 2021]

[^]polatuzumab wedotyny w ramach programu lekowego B.12.FM jest również finansowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w I linii leczenia DLBCL

¹⁴ Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W celu określenia polskiej praktyki klinicznej, w tym m.in. potencjalnych komparatorów dla lonkastuksymabu tezyryny przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych.

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

- Pola-BR;
- Tafa-Len;
- chemioterapia ± rytuksymab;
- CAR-T.

Udziały terapii stosowanych w ≥ 3 . linii leczenia R/R DLBCL i HGBCL zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Udział terapii stosowanych w ≥ 3 . linii leczenia R/R DLBCL i HGBCL

Terapie		Odsetki – 3 linia Średnia ważona	Odsetki – 4 linia oraz 5 linia Średnia ważona
Pola-BR			
Tafa-Len			
CIT/CT			
Axi-cel			
Tisa-cel			
Udziały dla poszczególnych schematów CIT/CT			
CIT	R-GemOx		
	R-GDP		
	R-DHAP		
	R-ICE		
CT	DHAP		
	ICE		
	GDP		

Eksperti kliniczni wskazali również rozkład odsetkowy dla komparatorów, który w nowej sytuacji refundacyjnej przejmie lonkastuksymab tezyryny. Im wyższy odsetek został przypisany danej terapii, tym bardziej będzie ona wypierana przez lonkastuksymab tezyryny w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Szczegóły zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Rozkład odsetkowy dla komparatorów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla lonkastuksymabu tezyryny

Terapie	Rozkład odsetkowy dla komparatorów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla lonkastuksymabu tezyryny Średnia ważona	
Pola-BR		
Tafa-Len		
CIT/CT		
Axi-cel		
Tisa-cel		

3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL) są jednymi z najczęstszych i najbardziej agresywnych chłoniaków nieziarnicznych, występujących u osób dorosłych. Charakteryzuje je różnorodny przebieg kliniczny, w którym przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL oraz chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL), będący podtypem DLBCL, najczęściej rozpoznawane są u chorych w podeszłym wieku [Said 2013, Sehn 2021, EPAR 2023, Warzocha 2017].

Rozpoznanie DLBCL jest trudne, gdyż objawy typowe dla tego chłoniaka, takie jak limfadenopatia czy powiększenie śledziony i wątroby, mogą towarzyszyć innym chorobom lub zakażeniom. Ponadto objawy choroby zależą od tego, które narządy i tkanki są objęte chorobą. Dlatego też DLBCL często rozpoznawany jest dopiero, gdy choroba jest już w zaawansowanym stadium [Warzocha 2017].

Pomimo dostępnych terapii, wielu chorych nadal nie osiąga zadowalającej odpowiedzi na leczenie, a DLBCL pozostaje ciężką i zagrażającą życiu chorobą, w szczególności u chorych z nawrotem lub wykazujących oporność na leczenie [Sarkozy 2019]. Obecnie u około 60% chorych możliwe jest całkowite wyleczenie za pomocą terapii 1. linii. Jednak, mimo poprawy przeżycia, wciąż u około 20-30% chorych na DLBCL stwierdza się nawrót choroby, a u 10-15% chorych występuje pierwotna oporność na leczenie [GELTAMO 2018].

W przypadku niepowodzenia terapii 1L (pierwszej linii leczenia) zaleca się ratunkową CIT, a następnie ASCT. Jednakże spośród chorych kwalifikujących się do ASCT tylko u 50% stwierdza się całkowitą lub częściową odpowiedź na ratunkową CIT, która jest wymagana do przeprowadzenia ASCT. Co istotne, wyniki leczenia w tej podgrupie chorych są niezadowalające [Sarkozy 2019]. Ogólnie rzecz biorąc, bardzo niewielu chorych, u których nastąpił nawrót po intensywnym leczeniu 1L, jest w stanie przystąpić do przeszczepu za pomocą ASCT [Smith 2020]. Dodatkowo należy podkreślić, że nawet do 55% chorych poddanych ASCT doświadcza nawrotu choroby, przez co będą oni wymagać dalszego leczenia [Sarkozy 2019]. Podsumowując, rokowanie u chorych, którzy nie zareagowali na ratunkową CIT po niepowodzeniu terapii 1L oraz u chorych z nawrotem po ASCT jest niekorzystne. Wyniki badań potwierdzają, że nawrót po przeszczepieniu u większości chorych następuje w pierwszym roku, co z kolei wiąże się ze słabą odpowiedzią i niekorzystnymi wynikami dotyczącymi przeżycia [Crump 2017, González-Barca 2020]. Należy podkreślić, że

wyniki leczenia ASCT w 2L są słabe u chorych z DLBCL i HGBCL, u których występują cechy choroby wysokiego ryzyka, takie jak chłoniak z podwójną translokacją (ang. *double hit*) lub z podwójnie zwiększoną ekspresją (ang. *double-expressor*) [Herrera 2017]. Oznacza to, że w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia skutecznego leczenia na kolejnych liniach [Reagan 2017].

Nawrót po terapii 2L wciąż występuje u znacznego odsetka chorych i u wielu chorych na R/R DLBCL i HGBCL nadal konieczne jest dalsze leczenie. Terapię 3. linii otrzymuje około 30% chorych [Kanas 2022]. Rokowanie w tej populacji szybko ulega pogorszeniu, co więcej oczekiwana długość życia wynosi mniej niż 12 miesięcy, a chorzy dodatkowo doświadczają obniżonej jakości życia [Ma 2021, Crump 2017, Epperla 2019, Ayers 2020, Ip 2022].

Obecnie nie ma ustalonego standardu postępowania u chorych stosujących ≥ 3 . linię leczenia DLBCL i HGBCL. Opcje leczenia obejmują m.in. terapię CAR-T, CIT, terapie celowane (w tym Pola-BR i Tafa-Len) oraz leki dostępne w ramach badań klinicznych [NCCN 2024]. Przeprowadzone [Byrne 2019, Yang 2021, Jalbert 2022, Ahmed 2022, Goparaju 2021, Forero-Forero 2021]. Obecnie stosowanym opcjom leczenia towarzyszą ponadto istotne ograniczenia związane z kwalifikowalnością i dostępem, a także niewystarczającymi efektami klinicznymi uzyskiwanymi u chorych. Wielu chorych, leczonych terapią 3. linii, otrzymuje następnie terapie 4. i 5. linii, przy czym czas trwania terapii i czas do następnego leczenia skracają się z każdą kolejną linią leczenia [Klink 2020].

Terapia CAR-T u chorych na R/R DLBCL i HGBCL, u których nie powiodła się ASCT lub inne terapie 2L jest opcją zalecaną w trzeciej i kolejnych liniach. Mimo to, wielu chorych ostatecznie nie otrzymuje tej terapii w praktyce klinicznej. Spośród czynników, które ograniczają chorym dostęp do terapii CAR-T należy wskazać:

- czynniki kwalifikacyjne – ściśle zdefiniowane, rygorystyczne kryteria kwalifikacji, które wykluczają sporą część chorych. Do najczęstszych powodów, które uniemożliwiają wdrożenie terapii CAR-T należą ciężkie choroby współistniejące, ECOG ≥ 2 oraz zaburzenia w funkcjonowaniu narządów. Retrospektywne badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) sugerują, że 43-62% chorych z chłoniakami B-komórkowymi (w tym R/R DLBCL) leczonych komórkami CAR-T, nie kwalifikowałyby się do kluczowych badań klinicznych dla tych leków (*ZUMA-1* dla Axi-cel i *JULIET* dla Tisa-cel). W związku z tym, chorzy otrzymujący komórki CAR-T w ramach RWE mogą często mieć bardziej zaawansowaną chorobę i/lub inne cechy, które wykluczyłyby ich
-

z udziału w badaniu klinicznym, a także często są po bardziej intensywnym leczeniu niż chorzy włączani do badań klinicznych. Istnieje zatem niepewność, czy pozytywne wyniki kluczowych RCT dla terapii CAR-T stanowią rzeczywiste odzwierciedlenie wyników leczenia chorych na R/R DLBCL i HGBCL w ramach RWE [Amni 2022, Di Rocco 2021, Nastupil 2020, Jacobson 2022, Gajra 2021];

- czynniki logistyczne – w związku z faktem, że leczenie jest zindywidualizowane, a proces wytwarzania komórek CAR-T złożony, do zastosowania terapii wymagane są wyspecjalizowane ośrodki, zatwierdzone przez odpowiedni krajowy podmiot oraz wielodyscyplinarna koordynacja pracowników systemu opieki zdrowotnej. W związku z tym, liczba ośrodków, w których chorzy mogą uzyskać dostęp do terapii CAR-T jest ograniczona. Przykładowo, w Polsce działa aktualnie tylko 10 certyfikowanych ośrodków. Istotne ograniczenie stanowi także odległość chorego od ośrodka. Chorzy przez kilka tygodni od otrzymania leczenia muszą przebywać w bliskiej odległości od ośrodka, tj. mieć możliwość dotarcia do niego w czasie 1 godziny (czas podróży). Jest to związane z koniecznością monitorowania chorego pod kątem zdarzeń niepożądanych bezpośrednio po podaniu komórek CAR-T [Bączek 2023, Sehn 2021, Jommi 2022, Caimi 2021, KRN 2023, Yakoub-Agha 2020, Gajra 2021];
 - czynniki produkcyjne – wytwarzanie komórek CAR-T jest skomplikowanym i czasochłonnym procesem, obejmującym pobranie limfocytów T od chorego (afereza), przekazanie komórek do zakładu produkcyjnego, genetyczne zaprogramowanie i namnożenie CAR-T i w końcu wysyłkę gotowego produktu z powrotem do ośrodka leczniczego. Kluczowym czynnikiem jest wydłużony czas od momentu podjęcia decyzji o leczeniu i aferezie do podania CAR-T. Dodatkową przeszkodą w procesie produkcji może być także niewystarczająca liczba komórek T u chorych lub niepowodzenie transdukcji komórek T. Potencjalnie długi czas oczekiwania może zatem sprawić, że terapia CAR-T będzie nieodpowiednia u chorych z szybko postępującymi chorobami. Nawet do 20% chorych nie kontynuuje terapii komórkami CAR-T, często z powodu postępującej choroby, co skutkuje brakiem spełnienia kryteriów kwalifikacji do tej terapii. Istotny jest także fakt, że w przypadku zaawansowanej choroby i złego stanu sprawności jakiegokolwiek opóźnienie w leczeniu może wpłynąć ograniczająco na przeżycie lub kwalifikację do leczenia [Di Rocco 2021, Hopfinger 2019, Northend 2022];
 - czynniki kliniczne – ze względu na profil bezpieczeństwa, w tym ostrą toksyczność oraz działania niepożądane o ciężkim nasileniu, potencjalnie niebezpieczne dla życia (zespół uwalniania cytokin, neurotoksyczność i aplazję limfocytów B) terapia CAR-T może nie być
-

odpowiednia dla chorych w podeszłym wieku lub ze złym stanem sprawności. Co więcej, oczekiwanie na podanie leku u chorych z tak szybko postępującą chorobą, może wymagać dodatkowego zastosowania terapii pomostowych, co w następstwie również może powodować pogorszenie stanu sprawności z powodu ostrej toksyczności lub nieskuteczności tych terapii, a w konsekwencji wykluczenia chorych, którzy wstępnie kwalifikowali się do leczenia [Sehn 2021, Perrone 2022].

Jak wskazano powyżej, oprócz terapii CAR-T, w 3. i kolejnych liniach terapii chorzy mają możliwość zastosowania terapii celowanych, takich jak Pola-BR oraz Tafa-Len. Należy jednak podkreślić, że terapie te cechuje znaczny stopień toksyczności. Stosowanie Pola-BR wiąże się z ryzykiem wystąpienia mielosupresji, w tym poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej, małopłytkowości lub niedokrwistości w 3. lub 4. stopniu nasilenia, neuropatii obwodowej, zakażeń, postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii oraz zespołu rozpadu guza. Z kolei najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi Tafa-Len są zakażenia, w tym zapalenie płuc oraz gorączka neutropeniczna. Pozostałe istotne działania niepożądane, które mogą wystąpić w czasie terapii Tafa-Len obejmują reakcje związane z infuzją, supresję szpiku kostnego, neutropenię w 3. lub 4. stopniu nasilenia, małopłytkowość, zakażenia oraz zespół rozpadu guza. W związku z powyższym, zarówno w przypadku Pola-BR jak i Tafa-Len konieczne jest ścisłe monitorowanie chorych [EPAR 2023, Sehn 2022, ChPL Polivy, ChPL Minjuvi]. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że mimo zastosowania tych terapii ponad połowa chorych nadal nie osiąga trwałej odpowiedzi na leczenie [EPAR 2023]. Pewnym obciążeniem jest dodatkowo czas konieczny do przyjęcia terapii celowanych. Przykładowo terapia skojarzona Tafa-Len wymaga przyjmowania przez chorego infuzji w dniach 1., 4., 8., 15. i 22. cyklu 1. w dniach 8., 15. i 22. cyklu 2. i 3. oraz w dniach 1. i 5. cyklu 4. i kolejnego. Dodatkowo chorzy powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Pierwsze podanie Tafa zajmuje do 2,5 h, zaś kolejne infuzje trwają ok. 1,5-2 h. Z kolei terapia Pola-BR składa się z 3 leków podawanych w trwającej 90 minut infuzji dożylniej, w pierwszym dniu każdego z trwających 21 dni cykli [ChPL Minjuvi, ChPL Polivy].

Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chemioterapii w 3. linii leczenia również są ograniczone. Dostępne dowody naukowe wskazują, że nie ma różnicy w skuteczności różnych schematów CIT stosowanych w 3 linii oraz, co istotne, u chorych na DLBCL z progresją lub brakiem odpowiedzi po 2. linii leczenia, wystąpienie odpowiedzi na

dalsze leczenie standardową chemioterapią jest mało prawdopodobne. Stosowanie chemioterapii wiąże się ponadto ze znaczną toksycnością [Van Den Neste 2017].

Terapie 3. linii w przypadku R/R DLBCL i HGBCL mogą nie być dostępne dla znacznej części chorych, a dodatkowo u wielu chorych takie leczenie może okazać się nieskuteczne. Wyniki leczenia chorych, u których leczenie 3. linii, w tym terapia CAR-T, nie powiodło się, są słabe, a późniejsze leczenie ratunkowe pozostaje nieskuteczne. Wielu chorych nadal pozostaje niewyleczonych i wymaga dalszej terapii.

Z uwagi na niekorzystne rokowanie i brak ustalonego, skutecznego standardu postępowania u chorych z rozpatrywanej populacji docelowej niewątpliwie istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba opracowania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych R/R DLBCL i HGBCL o akceptowanym profilu bezpieczeństwa w ≥ 3 linii leczenia.

Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę stanowi lonkastuksymab tezyryny będący koniugatem przeciwciała z cytotoksyną o nazwie SG3199, tj. lekiem skierowanym przeciwko białku transbłonowemu CD19. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z CD19 występującym na powierzchni komórek linii B. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny i uwolnienie SG3199. Po przeniknięciu leku do wnętrza komórki, wiąże się on z DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.

Dodatkową zaletą lonkastuksymabu tezyryny jest fakt, że lek może być podawany w warunkach ambulatoryjnych co 3 tygodnie, jako monoterapia w postaci wlewu dożylnego trwającego 30 minut. W związku z tym, potencjalnie oferuje mniejsze obciążenie dla chorego, w porównaniu z innymi terapiami 3. linii, o bardziej rozbudowanych schematach dawkowania z wydłużonym czasem procedury podania leku (tj. Tafa-Len i Pola-BR) lub terapiami, które mogą być podane wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach leczenia (tj. terapia CAR-T) [Sehn 2021, Caimi 2021, ChPL Minjuvi, ChPL Polivy].

Podsumowując, produkt leczniczy Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) wskazany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną i powinien być objęty refundacją w leczeniu analizowanej populacji chorych w ramach Programu Lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*.

4. Interwencja – lonkastuksymab tezyryny

Lonkastuksymab tezyryny uzyskał 20 sierpnia 2021 roku status leku sierocego w Europejskiej Agencji Leków (EMA). W związku ze złożeniem przez podmiot odpowiedzialny do EMA wniosku o rejestrację produktu leczniczego Zynlonta® w listopadzie 2022 roku, został on wykreślony z unijnego rejestru leków sierocych. Analizowany produkt leczniczy został zarejestrowany w Unii Europejskiej 20 grudnia 2022 roku.

Produkt leczniczy Zynlonta® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Lek ma postać liofilizowanego proszku w kolorze białym do białawego, o wygładzie bryłki. Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 10 mg lonkastuksymabu tezyryny. Po rekonstytucji każdy ml zawiera 5 mg lonkastuksymabu tezyryny.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 15.
Charakterystyka produktu leczniczego Zynlonta®

Kod ATC¹⁵	Kod ATC: L01FX22 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem, inne przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem
Działanie leku	Lonkastuksymab tezyryny jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ADC) skierowanym przeciwko CD19. Składnik przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa wiąże się z ludzkim CD19, białkiem transbłonowym występującym na powierzchni komórek linii B. Składnikiem małej cząsteczkowej jest SG3199, dimer pirolobenzodiazepiny (PBD) i środek alkilujący. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny, a następnie uwolnienie SG3199 poprzez rozszczepienie proteolityczne. Uwolniony SG3199 wiąże się z rowkiem mniejszym DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Zynlonta® w monoterapii jest wskazany u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) po ≥ 2 liniach leczenia systemowego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka produktu leczniczego Zynlonta® wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Zynlonta® jest przeznaczony do podania dożylnego. Infuzje podaje się przez 30 minut przez linię dożylną.</p> <p><u>Premedykacja deksametazonem</u></p> <p>Jeśli nie ma przeciwwskazań, deksametazon w dawce 4 mg należy podawać doustnie lub dożylnie dwa razy na dobę przez 3 dni, zaczynając dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®, aby złagodzić toksyczność związaną z PBD. Jeśli podawanie deksametazonu nie rozpocznie się dzień przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®, podawanie deksametazonu doustnie lub dożylnie należy rozpocząć co najmniej 2 godziny przed podaniem produktu leczniczego Zynlonta®.</p> <p><u>Spóźnione lub pominięte dawki</u></p> <p>W przypadku pominięcia zaplanowanej dawki produktu leczniczego Zynlonta® należy ją podać jak najszybciej, a harmonogram podawania należy dostosować w taki sposób, aby zachować 21-dniową przerwę między dawkami.</p> <p><u>Modyfikacja dawki</u></p> <p>Modyfikacja dawki z powodu hematologicznych i niehematologicznych działań niepożądanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia, tj. bezwzględna liczba neutrofilów $<1 \times 10^9/l$ – należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta® aż liczba neutrofilów powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$; • małopłytkowość, tj. liczba płytek krwi $<50\ 000/\mu l$ – należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta® aż liczba płytek powróci do $\geq 50\ 000/\mu l$; • obrzęk lub wysięk o ≥ 2. stopniu nasilenia oraz inne działania niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia – należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta® do czasu ustąpienia toksyczności do stopnia ≤ 1. <p>Jeśli podanie dawki zostanie opóźnione o więcej niż 3 tygodnie z powodu toksyczności związanej z produktem leczniczym Zynlonta®, kolejne dawki należy zmniejszyć o 50 %. Jeśli toksyczność wymaga zmniejszenia dawki po drugiej dawce 0,15 mg/kg mc. (cykl 2), chory powinien otrzymać dawkę 0,075 mg/kg mc. w cyklu 3. Jeśli po dwóch zmniejszeniach dawki po działaniu niepożądanym toksyczność wystąpi ponownie, należy rozważyć trwałe przerwanie podawania produktu leczniczego Zynlonta®.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Refundacja w ramach Programu Lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Zynlonta® musi być podawany wyłącznie pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego, doświadczonej w diagnostyce i leczeniu chorych onkologicznych.</p> <p>Produkt leczniczy Zynlonta® musi być zrekonstruowany i rozcieńczony przy użyciu techniki aseptycznej pod nadzorem osoby należącej do fachowego personelu medycznego. Musi być podawany za pomocą dedykowanej linii infuzyjnej wyposażonej w sterylne, niepirogenny filtr o małej zdolności wiązania białek, wbudowany lub dodatkowy (o wielkości porów 0,2 lub 0,22 μm) i cewnik.</p> <p>Produkt leczniczy Zynlonta® zawiera składnik cytotoksyczny i należy go podawać pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu środków cytotoksycznych. Należy przestrzegać procedur właściwego obchodzenia się i usuwania cytotoksycznych produktów leczniczych.</p> <p>Podczas obchodzenia się z tym produktem leczniczym należy przestrzegać właściwej techniki aseptycznej.</p> <p>Rekonstruowany produkt nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do podania do pojedynczej dawki.</p>

	<p>Produkt leczniczy Zynlonta® należy przed podaniem rekonstruować sterylną wodą do wstrzykiwań i rozcieńczyć w worku do infuzji dożylnych zawierającym 5% glukozę.</p> <p>Rekonstruowanego roztworu i rozcieńczonego roztworu do infuzji nie należy zamrażać ani narażać na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Przeciwwskazania obejmują nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>U chorych leczonych produktem leczniczym Zynlonta® zgłaszano występowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkich wysięków i obrzęków; śmiertelnych i ciężkich infekcji, w tym zakażeń oportunistycznych; ciężkich reakcji skórnych <p>Leczenie produktem leczniczym Zynlonta® może powodować:</p> <ul style="list-style-type: none"> poważną lub ciężką mielosupresję, w tym neutropenię, małopłytkowość i niedokrwistość; uszkodzenie zarodka i płodu w przypadku podawania kobiecie w okresie ciąży, ponieważ zawiera związek genotoksyczny (SG3199), który wpływa na aktywnie dzielące się komórki. <p>Chorych należy poinformować, aby zminimalizowali lub unikali ekspozycji na bezpośrednie naturalne lub sztuczne światło słoneczne, w tym ekspozycji przez szklane okna. Chorych należy pouczyć, aby chronili skórę przed światłem słonecznym poprzez noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i/lub stosowanie produktów z filtrem przeciwsłonecznym. Jeśli wystąpi reakcja skórna lub wysypka, należy rozważyć konsultację dermatologiczną.</p> <p>Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowały skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zynlonta® i w czasie 10 miesięcy po ostatniej dawce. Mężczyzn z partnerkami w wieku rozrodczym należy poinformować, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Zynlonta® i w czasie 7 miesięcy po ostatniej dawce.</p> <p>Zynlonta® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak u chorych przyjmujących lonkastuksymab tezyryny zgłaszano zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.</p> <p>Działania niepożądane lonkastuksymabu tezyryny występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują: niedokrwistość, neutropenię, małopłytkowość, zmniejszenie łaknienia, wysięk opłucnowy, duszność, bóle brzucha, biegunkę, nudności, wymioty, zaparcia, wysypkę, świąd, rumień, obrzęk obwodowy, zmęczenie, zwiększenie aktywności γ-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności AST, zwiększenie aktywności ALT i zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Zynlonta® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Produkt leczniczy Zynlonta® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p>W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p>Wynacznienie produktu leczniczego Zynlonta® było powiązane z podrażnieniem, obrzękiem, bólem i/lub uszkodzeniem tkanek, które mogą</p>

Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	<p>być ciężkie. Podczas podawania produktu leczniczego należy kontrolować miejsce infuzji pod kątem ewentualnego nacieku podskórnego.</p> <p>Chorych należy monitorować pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia się obrzęków lub wysięków. Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zynlonta® w przypadku obrzęku lub wysięku stopnia 2. lub wyższego do czasu ustąpienia objawów toksyczności.</p> <p>Przed każdą dawką produktu leczniczego Zynlonta® należy wykonać pełną morfologię krwi. Cytopenie mogą wymagać częstszej kontroli laboratoryjnej i (lub) przerwania, zmniejszenia dawki lub zakończenia podawania produktu leczniczego Zynlonta®. W razie konieczności należy rozważyć profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów.</p> <p>Chorych należy kontrolować pod kątem nowych lub nasilających się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, które mogą świadczyć o zakażeniu. W przypadku zakażeń stopnia 3. lub 4. należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta®, aż do ustąpienia zakażenia.</p> <p>Chorych należy kontrolować pod kątem nowych lub nasilających się reakcji skórnych, w tym reakcji nadwrażliwości na światło. W przypadku ciężkich (stopnia 3) reakcji skórnych należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Zynlonta®, aż do ich ustąpienia.</p>
	<p>Produkt leczniczy Zynlonta® nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Zródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Zynlonta®*

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania lonkastuksymabu tezyryny

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji¹⁶ badanej wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

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

¹⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- ZIN (instytut opieki zdrowotnej w Holandii) - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>

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

Pozytywne rekomendacje zostały odnalezione na stronach NICE, SMC oraz ZIN. W przypadku NICE oraz SMC były to rekomendacje warunkowo pozytywne, natomiast w przypadku ZIN rekomendacja pozytywna o ograniczonym zastosowaniu, ze względu na wysoką cenę leku. Według ekspertów NICE lonkabuksymab tezyryny powinien być zalecany jako opcja w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) po ≥ 2 liniach leczenia systemowego, wyłącznie jeśli chorzy otrzymywali uprzednio polatuzumab wedotyny lub jeśli polatuzumab wedotyny jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany oraz w sytuacji, w której firma zapewnia lek zgodnie z ustaleniami handlowymi [NICE 2024]. W przypadku organizacji SMC lonkabuksymab tezyryna został zaakceptowany do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland tj. w przypadkach, gdy terapia CAR-T jest nieodpowiednia, nietolerowana lub nieskuteczna [SMC 2024].

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 1 dokument wydany przez niemiecką organizację G-BA [G-BA 2023], dotyczący oceny produktu leczniczego Zynlonta®. Organizacja wskazała, że ze względu na brak odpowiednich danych, nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania lonkastuksymabu tezyryny, zarówno wśród chorych, którzy kwalifikują się, jak i nie kwalifikują się do terapii CAR-T lub do przeszczepienia komórek macierzystych [G-BA 2023].

Na stronie AWMSG podano informację, że odstąpiono od przygotowania rekomendacji w związku z faktem, że produkt leczniczy Zynlonta® jest przedmiotem oceny NICE.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 16.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
NICE 2024	Pozytywna warunkowa	Lonkabuksymab tezyryny jest zalecany jako opcja w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) po ≥ 2 liniach leczenia systemowego, wyłącznie jeśli:

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		<p>- chorzy otrzymywali uprzednio polatuzumab wedotyny lub jeśli polatuzumab wedotyny jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany;</p> <p>- firma zapewnia lek zgodnie z ustaleniami handlowymi.</p> <p>Standardowe leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL po ≥ 2 lub więcej liniach leczenia systemowego obejmuje polatuzumab wedotyny z rytuksymabem i bendamustyną oraz chemioterapię. Brakuje obecnie standardów leczenia HGBCL w ramach NHS, ale chorym zwykle oferuje się takie samo leczenie jak w przypadku DLBCL. Ponieważ terapia zawierająca polatuzumab została niedawno udostępniona chorym na wcześniejszym etapie ścieżki leczenia, bardziej prawdopodobne jest, że otrzymają oni chemioterapię, jeśli byli już leczeni uprzednio polatuzumabem wedotyny.</p> <p>Dowody kliniczne dla lonkabuksymabu tezyryny pochodzą z badania <i>LOTIS-2</i>, jednoramiennego badania fazy 2, w którym zebrano dane dotyczące 145 osób z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, w tym HGBCL, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie na co najmniej 2 wcześniejsze terapie systemowe. Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. ORR wyniósł 48%, a 25% chorych osiągnęło całkowitą remisję. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 9,5 miesiąca, a mediana przeżycia wolnego od progresji 4,9 miesiąca. Ponieważ nie było dowodów bezpośrednio porównujących lonkabuksymab tezyryny z którymkolwiek z komparatorów, zdecydowano się na przeprowadzenie analizy MAIC.</p> <p>Porównanie lonkabuksymabu tezyryny ze skojarzeniem polatuzumabu, rytuksymabu oraz bendamustyny oparto o dane z ww. badania <i>LOTIS-2</i> oraz dodatkowo z <i>GO29365</i>, jednoramiennego badania przedłużonego, które obejmowało 152 osoby z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po co najmniej 1 przebytej terapii systemowej. Wykazano, że lonkabuksymab tezyryny miał podobną lub nieco obniżoną skuteczność w porównaniu ze skojarzeniem polatuzumabu, rytuksymabu oraz bendamustyny.</p> <p>Porównanie lonkabuksymabu tezyryny z chemioterapią oparto o dane z badań <i>LOTIS-2</i> i <i>CORAL</i>. Wykazano przewagę lonkabuksymabu tezyryny nad chemioterapią pod kątem wydłużenia czasu przeżycia, ze współczynnikiem ryzyka = 0,67 dla przeżycia całkowitego (95% CI: 0,51; 0,86) i wzrostu ogólnej odpowiedzi na leczenie, ze współczynnikiem ryzyka = 1,53 (95% CI: 0,91; 2,54). Dane dotyczące czasu przeżycia przed pogorszeniem stanu zdrowia nie były dostępne dla tego porównania.</p> <p>Ze względu na podobną skuteczność kliniczną uwzględniono jedynie różnicę w kosztach między lonkastuksymabem tezyryny a polatuzumabem wedotyny, w skojarzeniu z rytuksymabem i bendamustyną. Biorąc pod uwagę stopień zaawansowania choroby oraz jej wpływ na jakość i długość życia, najbardziej prawdopodobne szacunki efektywności kosztowej w przypadku lonkabuksymabu tezyryny są niższe od standardowo akceptowalnych możliwości wykorzystania zasobów NHS w opinii NICE. W związku z tym zaleca się stosowanie preparatu Zynlonta®, ale tylko u osób, które wcześniej otrzymywały polatuzumab wedotyny lub jeśli polatuzumab wedotyny jest przeciwwskazany lub nie jest tolerowany.</p>
SMC 2024	Pozytywna warunkowa	<p>Lonkabuksymab tezyryny, stosowany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) oraz chłoniaka z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) po ≥ 2 liniach leczenia systemowego został zaakceptowany do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland tj. w przypadkach, gdy terapia CAR-T jest nieodpowiednia, nietolerowana lub nieskuteczna.</p> <p>Dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo lonkabuksymabu tezyryny w tym wskazaniu pochodzą z otwartego, jednoramiennego badania fazy II <i>LOTIS-2</i>. W punkcie odcięcia danych z września 2022 r. lonkabuksymab tezyryny był związany z osiągnięciem pierwszorzędowego punktu końcowego tj. ORR, przez 48 % chorych. Wśród 9,7% chorych,</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		<p>którzy byli wcześniej leczeni terapią CAR-T, wiązał się natomiast z osiągnięciem tego punktu przez 43% chorych.</p> <p>Wyniki ORR uznano za zachęcające i znaczące klinicznie w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy otrzymali dwie lub więcej wcześniejszych linii leczenia systemowego (43% chorych otrzymało dwie wcześniejsze terapie, 24% otrzymało trzy wcześniejsze terapie, a 32% otrzymało więcej niż trzy wcześniejsze terapie). Ponadto, mediana czasu trwania odpowiedzi również została uznana za klinicznie istotną.</p> <p>Wobec braku bezpośrednich danych, przeprowadzono analizę MAIC u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL, po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego w celu porównania lonkabuksymabu tezyryny ze skojarzeniem polatuzumabu, z bendamustyną oraz rytuksymabu. Oddzielne porównanie z chemioterapią stanowiło jedynie podstawę analizy wrażliwości. Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia (m.in. nie wszystkie czynniki prognostyczne lub modyfikujące efekt zostały dostosowane w ramach każdego porównania, a definicja choroby nawrotowej i opornej na leczenie różniła się w poszczególnych badaniach) wyniki porównania pośredniego zostały uznane za wysoce niepewne i należy je analizować z ostrożnością.</p> <p>Wartość dodana lonkabuksymabu tezyryny była ponadto rozważana wśród chorych i klinicystów, w ramach PACE. Uznano, że produkt leczniczy Zynlonta® jest adekwatną propozycją leku stosowanego u schyłku życia, w odniesieniu do terapii obecnie dostępnych w NHS Scotland. Uznano, że lek jest dobrze tolerowany, i pomimo nietypowego profilu zdarzeń niepożądanych (wysypka, nadwrażliwość na światło i obrzęki) uważa się, że są one możliwe do opanowania przy odpowiedniej opiece. Zwrócono uwagę na fakt, iż wraz z zatwierdzeniem polatuzumabu w pierwszej linii, jego stosowanie w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem prawdopodobnie zostanie ograniczone się w późniejszych liniach.</p> <p>Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów oraz wyników debaty chorych oraz klinicystów w ramach PACE, zaakceptowano lonkabuksymab tezyryny do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</p>
ZIN 2022	Pozytywna o ograniczonym zastosowaniu	<p>Zynlonta® w opinii holenderskiego instytutu opieki zdrowotnej spełnia kryteria ograniczonego dostępu dla wskazania do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) i chłoniakiem z dużych komórek B, po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego.</p> <p>ZIN przeprowadził analizę ryzyka dla potencjalnego stosowania produktu leczniczego Zynlonta® w ramach podstawowego pakietu ubezpieczenia zdrowotnego. Ze względu na spodziewane wysokie koszty, minister zarekomendował stosowanie lonkastuksymabu tezyryny w ramach ograniczonego dostępu dla ww. wskazania, ze względu na wysoką cenę tego produktu leczniczego.</p>
G-BA 2023	Brak możliwości oceny dodatkowej korzyści	<p>Celem opracowania przygotowanego przez G-BA była ocena dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii w porównaniu z odpowiednią terapią stanowiącą komparator.</p> <p>Populacja docelowa obejmowała dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL i HGBCL po ≥ 2 liniach leczenia systemowego, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikują się do terapii CAR-T lub do przeszczepienia komórek macierzystych; • nie kwalifikują się do terapii CAR-T lub do przeszczepienia komórek macierzystych

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		<p>Jako terapie stanowiące komparator Agencja G-BA rozważyła m.in. piksantron, polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, przeszczep komórek macierzystych (allogeniczny lub autologiczny), tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, terapie CAR-T z zastosowaniem akcykabtągeny cyloleucelu albo tisagenlecleucelu, CEOP, EPOCH, radioterapię oraz BSC.</p> <p>Komitet G-BA wskazał, że badanie <i>LOTIS-2</i>, na podstawie którego przedstawiono dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa lonkastuksymabu tezyryny jest badaniem jednoramiennym. W związku z tym, porównanie z odpowiednim komparatorem nie jest możliwe. Nie można również przeprowadzić oceny dodatkowej korzyści.</p> <p>Komitet wskazał, że ze względu na brak odpowiednich danych, nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii w porównaniu z odpowiednim komparatorem w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL i HGBCL u dorosłych po ≥ 2 liniach leczenia systemowego, zarówno wśród chorych, którzy kwalifikują się, jak i nie kwalifikują się do terapii CAR-T lub do przeszczepienia komórek macierzystych.</p>

5. Komparatory

5.1. Wybór komparatora

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

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

Lonkastuksymab tezyryny w monoterapii jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B i chłoniakiem z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego. Oznacza to, że zarejestrowane wskazanie obejmuje chorych w 3 i kolejnych liniach leczenia.

Na podstawie informacji dotyczących sposobu leczenia chorych R/R DLBCL i HGBCL¹⁷ oraz informacji dotyczących finansowania leków w Polsce (rozdziały 3.7.1 i 3.7.2) stwierdzono, że populacja docelowa ma dostęp do następujących, refundowanych terapii, które potencjalnie można zastosować w 3. i kolejnych liniach leczenia: terapię CAR-T (Axi-cel i Tisa-cel), terapię celowaną (Pola-BR i Tafa-Len) oraz schematy chemioimmunoterapii lub chemioterapii (CIT/CT, m.in. R-GemOx, DHAP \pm RTX, ICE \pm RTX).

¹⁷ Zgodnie z wytycznymi u chorych na HGBCL w przypadku choroby nawrotowej lub opornej na leczenie zalecane jest takie samo postępowanie jak w DLBCL

Obecnie, w ramach Programu lekowego B.12.FM *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)* finansowaniem objęte są terapie CAR-T, terapie celowane oraz piksantron. Terapie CIT/CT finansowane są z kolei w ramach katalogu C (C83.3/83) i A (nowotwory złośliwe). Szczegółowe informacje odnośnie finansowania wyżej wymienionych terapii wraz z podaniem poziomu odpłatności znajdują się w rozdziale 3.7.2.

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

Zgodnie z opinią wszystkich ekspertów klinicznych, piksantron, mimo, że jest finansowany ze środków publicznych, nie jest obecnie stosowany w 3. i kolejnych liniach leczenia R/R DLBCL i HGBCL. Ekspersi podkreślili, że piksantron nie jest terapią alternatywną dla lonkastuksymabu tezyryny.

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r., dotyczącą nieuwzględnienia piksantronu jako komparatora dla lonkastuksymabu tezyryny, poniżej przedstawiono uzupełniające uzasadnienie wykluczenia.

Warto zwrócić uwagę, że najnowsze wytyczne kliniczne *NCCN 2024* i *DGHO 2024*, w których uwzględniono nowe terapie, a które tym samym prezentują najlepszy sposób postępowania w świetle obecnej wiedzy, nie rekomendują piksantronu jako opcji w terapii 3L+ R/R DLBCL. Należy równocześnie podkreślić, że ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, zalecenia w nich prezentowane, nie są w pełni aktualne, a tym samym nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej i nie zawierają zaleceń dotyczących dostępnych obecnie i refundowanych nowoczesnych terapii, w tym dotyczących CAR-T czy terapii celowanych.

Ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, w celu określenia aktualnej polskiej praktyki klinicznej przeprowadzono ankietę, w której, jak wspomniano powyżej, spośród 4 ekspertów klinicznych, żaden nie wskazał piksantronu jako opcji leczenia 3L+ R/R DLBCL.

Piksantron nie był rozpatrywany w kategoriach komparatora także w innym procesie dotyczącym terapii 3L+ R/R DLBCL, tj. Tepkinly® (epkorytamab), który podobnie jak produkt leczniczy Zynlonta®, jest wskazany w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. W przygotowanym przez Agencję opracowaniu *AWA Tepkinly®* wskazano, że w opinii Analityków Agencji wybór komparatorów obejmujący CAR-T, terapie celowane oraz CIT/CT dla epkorytamabu jest zasadny. Analitycy Agencji również nie wskazali

piksantronu jako komparatora dla epkorytamabu. W dokumencie *AWA Tepkinly*® przedstawiono dodatkowo opinie 2 innych ekspertów klinicznych, z których, ponownie, żaden nie wskazał piksantronu jako opcji stanowiącej komparator w populacji wnioskowanej.

Fakt, że piksantron nie jest zalecany przez najnowsze wytyczne kliniczne i nie jest obecnie stosowany w praktyce klinicznej, stanowi argument za tym, że opcja ta nie stanowi komparatora dla interwencji wnioskowanej.

Zgodnie z aktualnymi danymi NFZ w 2022 roku terapię axi-cel sfinansowano u jedynie u 7 chorych, a terapię a tisa-cel u 17 chorych. Z kolei w pierwszym półroczu 2023 terapie axi-cel i tisa-cel sfinansowano u odpowiednio 19 i 15 chorych. Zakładając, że liczebności chorych zakwalifikowanych do leczenia CAR-T w ramach programu nie kumulują się, do końca I półrocza 2023 do terapii zakwalifikowało się łącznie 58 chorych. Przy czym liczba ta może wzrosnąć nawet do ponad 60 ze względu na możliwość włączenia kolejnych chorych do programu lekowego. Wynika to nie tylko ze znacznych kosztów tej terapii, ale także z faktu, że w przypadku chorych z opornym lub nawrotowym DLBCL/HGBCL po 2 liniach leczenia systemowego, ze względu na bardzo rygorystyczne kryteria włączenia do programu lekowego jedynie niewielki odsetek będzie kwalifikować się do tej terapii. Mimo to, eksperci kliniczni podkreślają, że terapia CAR-T stanowi wysoce skuteczną opcję, która, co istotne, stosowana jest w postaci pojedynczego, trwającego około godziny wlewu dożylnego. Dlatego też, jeśli chory będzie kwalifikować się do terapii CAR-T, w większości przypadków nie będzie rozważana inna opcja terapeutyczna. Można zatem stwierdzić, że terapie CAR-T są, obok terapii celowanych, główną opcją terapeutyczną u chorych na R/R DLBCL i HGBCL. Jednakże, jest to populacja, którą można określić jako podgrupę chorych kwalifikujących się do CAR-T. W subpopulacji chorych, którzy mogą otrzymać terapię CAR-T, jedynie w szczególnych sytuacjach klinicznych klinicysta może rozważyć podanie innej terapii (np. niemożliwość dostępu do ośrodka lub wystąpienie stanu klinicznego, przez który konieczne będzie wstrzymanie infuzji, w tym nieustąpienie ciężkich działań niepożądanych wcześniejszej chemioterapii lub aktywnego, nieopanowanego zakażenia). Oznacza to, że chociaż w obecnej praktyce klinicznej terapia CAR-T jest jedną z głównych opcji, to jednak u chorych kwalifikujących się do tej terapii, lonkastuksymab tezyryny nie stanowi opcji alternatywnej. Ma to potwierdzenie w udziałach wskazanych przez ekspertów klinicznych. Pomimo, że terapię CAR-T w 3. oraz 4.-5. linii terapii stosuje się u odpowiednio ok. [REDACTED] i ok. [REDACTED] chorych na R/R DLBCL i HGBCL, to ostatecznie odsetek chorych jaki lonkastuksymab tezyryny przejmie od CAR-T jest marginalny (ok. [REDACTED] udziału dla axi-cel i [REDACTED] udziału dla tisa-

cel), co oznacza, że produkt leczniczy Zynlonta® zostanie zastosowany przede wszystkim u chorych, którzy nie kwalifikują się do CAR-T ze względu na kryteria medyczne i/lub niemożność długiego oczekiwania na terapię.

W odpowiedzi na uwagę zawartą w piśmie OT.423.1.21.2024.2.PG z dnia 25 kwietnia 2024 r., w związku z tym, że u pewnej podgrupy chorych, którzy kwalifikują się do CAR-T możliwe będzie zastosowanie interwencji wnioskowanej, terapię CAR-T (akcykabtagen cyloleucel oraz tisagenlecleucel) uznano za komparator dla lonkastuksymabu tezyryny.

Należy jednocześnie pamiętać, że zastosowanie terapii CAR-T jest wysoce kosztochłonne i wymaga spełnienia ścisłych warunków przez ośrodek prowadzący terapię, tj. posiadanie certyfikacji Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację Ministerstwa Zdrowia po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej, zezwalającej na pobieranie i wykorzystanie autologicznych limfocytów. Zastosowanie terapii CAR-T wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu uwalniania cytokin – ogólnoustrojowej reakcji zapalnej organizmu będącej niepożądaną reakcją odpornościową na terapię CAR-T, dającą różne objawy, od łagodnych grypopodobnych do ciężkich zagrażających życiu. Neurotoksyczność obserwowana u chorych poddanych terapii komórkami CAR-T objawia się m.in. bólami głowy, zaburzeniami mowy, czy halucynacjami wzrokowymi. Dodatkowo czas oczekiwania na wyprodukowanie CAR-T może wynosić wiele tygodni, ze względu na czasochłonny proces przygotowania. Ponadto, zaprojektowanie odpowiednich komórek CAR-T wymaga znajomości antygenów specyficznych dla danych typów komórek ponieważ, antygeny przeciwko którym skierowana jest terapia CAR-T, mogą pojawiać się nie tylko na komórkach nowotworowych, ale również w pewnym stopniu na komórkach prawidłowych. Wiąże się to z ryzykiem występowania niespecyficzności terapii i może prowadzić do uszkodzenia prawidłowych tkanek, a więc dodatkowym obciążeniem organizmu chorego. Terapia CAR-T choć jest skuteczna, często wywołuje jedynie czasową remisję. U wielu chorych wyzwaniem stanowi uniknięcie nawrotu choroby, do którego może najczęściej dochodzić z powodu utraty antygenu na komórce nowotworowej. Obniżenie ekspresji antygenu w takim stopniu, który uniemożliwia zainicjowanie funkcji litycznej przez limfocyt CAR-T jest często występującym zjawiskiem odpowiedzialnym za brak skuteczności CAR-T [Raport NFZ 2023, Kieraszińska 2021].

W populacji chorych niekwalifikujących się do CAR-T, refundowane opcje terapeutyczne obejmują terapie celowane oraz CIT/CT. W oparciu o rozkład odsetkowy dla innych opcji terapeutycznych w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla lonkastuksymabu

tezyryny, stwierdzono, że głównymi komparatorami, tj. terapiami, od których lonkastuksymab tezyryny przejmie największy udział są **terapię celowane**:

- 1) **Tafa-Len** [redacted] udziału) oraz
- 2) **Pola-BR** [redacted] udziału).

Dodatkowym komparatorem w analizowanej populacji chorych są chemoimmunoterapia/chemioterapia, od której lonkastuksymab tezyryny przejmie [redacted] udziału oraz terapie CAR-T, które przejmą jedynie niewielki odsetek chorych (ok. [redacted] udziału dla axi-cel i [redacted] udziału dla tisa-cel).

Należy podkreślić, że najczęściej pojawiającym się schematem chemioterapii był R-GemOx. Pozostałe schematy chemioterapii mają niewielki udział wśród terapii stosowanych w populacji docelowej.

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

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

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

5.2. Charakterystyka komparatorów

Tabela 17.

Charakterystyka komparatorów na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*

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

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
			leukopenię (95%), neutropenię (94%), niedokrwistość (41%) oraz małopłytkowość (26%).	
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL04	Tisagenlecleucel – autologiczna, immunokomórkowa terapia p-nowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T chorego za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy, w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrz-komórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta.	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (niehematologicznymi) u chorych na DLBCL były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%). Najczęstszymi hematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%).	<u>Dawka stosowana u dorosłych chorych na DLBCL i FL: dawka mieści się w zakresie od 0,6 do 6 x10⁸ żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).</u>
Terapie celowane				
Tafasytamab (Minjuvi®)	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX12	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B.	Najczęstsze działania niepożądane to: zakażenia, neutropenia, astenia, niedokrwistość, biegunka, trombocytopenia, kaszel, obrzęk obwodowy, gorączka, zmniejszenie łaknienia. Najczęstszymi poważnymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, w tym zapalenie płuc, i gorączka neutropeniczna.	Zalecana dawka leku to 12 mg/kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: • cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu; • cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; • od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni.

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
<p>Polatuzumab wedotyny (Polivy®)</p>	<p>Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX14</p>	<p>Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaury-statyna E). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B.</p>	<p>Do bardzo często występujących działań niepożądanych należały: zapalenie płuca, zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, neuropatia obwodowa, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej, ból brzucha, łysienie, gorączka, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała, reakcja związana z infuzją.</p>	<p><u>DLBCL, chorzy z chorobą nawrotową lub oporną:</u> zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.</p>
Bendamustyna				
<p>Bendamustyna (Bendamustine Accord®)</p>	<p>Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące Kod ATC: L01A A09</p>	<p>Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie p-nowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.</p>	<p>Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (trombocytopenia, leukopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). U chorych, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.</p>	<p>Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.</p>

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
Składowe schematów CIT/CT				
<p>Cisplatyna (Cisplatin Accord®)</p>	<p>Inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, Kod ATC: L01XA01</p>	<p>Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA.</p> <p>W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i kwasu rybonukleinowego (RNA).</p>	<p>Najczęściej zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość), żołądkowo-jelitowe (jadłowstręt, nudności, wymioty i biegunka), zaburzenia ucha (uszkodzenie słuchu), zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek, nefrotoksyczność, hiperurykemia) i gorączka.</p> <p>U około jednej trzeciej chorych po podaniu pojedynczej dawki cisplatyny zgłaszano ciężkie toksyczne działania na nerki, szpik kostny i uszy. Działania te są zwykle zależne od dawki i kumulują się.</p>	<p>W monoterapii, zalecane są dwa schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² pc. co 3 do 4 tyg.; • 15 do 20 mg/m² pc. na dobę przez 5 dni, co 3 do 4 tyg. <p>Jeżeli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.</p>
<p>Cytarabina (Alexan®)</p>	<p>Antymetabolity (analogi pirymidyn), Kod ATC: L01BC01</p>	<p>Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina zostaje przekształcona wewnątrzkomórkowo w aktywny metabolit, 5'-cytarabiny trifosforan (ara-CTP). Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA. Cytotoksyczny wpływ cytarabiny może mieć związek z jej wbudowywaniem się w strukturę DNA i RNA. Cytarabina działa cytotoksycznie na szereg proliferujących komórek ssaków.</p>	<p>Działania niepożądane cytarabiny są zależne od dawki. Do najczęstszych należą objawy ze strony przewodu pokarmowego, cytarabina wywiera także toksyczne działanie na szpik kostny (mielosupresja) oraz powoduje zaburzenia hematologiczne.</p>	<p>Leczenie dorosłych</p> <p>Przypadki te są zwykle leczone z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej według schematów, np. w schemacie PROMACE-CYTABOM cytarabina w dawce 300 mg/m² pc. na dobę jest stosowana 8. dnia cyklu leczenia.</p>

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
Deksametazon (Demezón®)	Glikokortykosteroidy Kod ATC: H02AB02	Glikokortykosteroidy, takie jak deksametazon, wywierają biologiczne działanie przez aktywację transkrypcji genów zależnych od kortykosteroidów. Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne jest spowodowane przez różne czynniki, w tym zmniejszone powstawanie, uwalnianie i aktywność mediatorów zapalnych oraz przez hamowanie czynności i migracji specyficznych komórek zapalnych. Dodatkowo, wpływ uczulających limfocytów T i makrofagów na komórki docelowe jest prawdopodobnie hamowany przez glikokortykosteroidy.	Działania niepożądane są zależne od wielkości dawki i czasu trwania terapii. Częstość ich występowania jest nieznana. Obejmują zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu immunologicznego, zaburzenia endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia psychiczne, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia układu rozrodczego i piersi, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia oka.	Leczenie paliatywne nowotworów złośliwych: początkowo 8 – 16 mg na dobę; 4 – 12 mg na dobę w przypadku długotrwałej terapii.
Etopozyd (Etopozyd Accord®)	Cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny kod ATC: L01C B01.	Główny efekt działania etopozydu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (>10 µg/ml lub wyższych) komórki rozpoczynające mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem	Ograniczające wielkość dawki zahamowanie czynności szpiku to najwyższy stopień toksyczności związany z terapią etopozydem. W badaniach klinicznych, w których etopozyd stosowany był samodzielnie w łącznej dawce wynoszącej ≥ 450 mg/m ² pc., najczęściej występującymi reakcjami niepożądanymi o jakimkolwiek stopniu ciężkości były leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, astenia, nudności i (lub) wymioty, wypadanie włosów oraz dreszcze i (lub) gorączka.	Zwykle od 50 do 100 mg/m ² pc./dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m ² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tyg. w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku leczonej choroby.

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
		działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoisomerasą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników.		
Gemcytabina (Gemcitabinum Accord®)	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05	Gemcytabina jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu i trifosforanu. Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania difosforanu i trifosforanu. Difosforan hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów, wykorzystywanych w syntezie DNA.	Najczęściej nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i alkalicznej fosfatazy, białkomocz i krwiomocz, duszność, uczuleniowa wysypka skórna i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem	Zwykle w dawce 1000 mg/m ² pc, podawanej w 30 min. infuzji w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia.
Ifosfamid (Holoxan®)	Kod ATC: L 01 AA 06	Działanie urotoksyczne ifosfamidu przypisuje się akroleinie. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodiesterowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie	Do bardzo częstych działań niepożądanych należą: leukopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, mielosupresja, encefalopatia, ospałość, nudności/wymioty, łysienie, hematuria, mikrohematuria, zaburzenia czynności nerek, strukturalne uszkodzenie nerek, zespół Fanconiego.	Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie dla każdego chorego. Dawki, czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego i funkcjonowania narządów, a także od wyników badań laboratoryjnych. Stężenie ifosfamidu w gotowym do użycia roztworze nie może być większe niż 4%.

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
		jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego.		
Karboplatyna (Carbomedac®)	Związki platyny, kod ATC: L01X A02	Karboplatyna jest lekiem p-nowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek.	Do bardzo częstych działań niepożądanych należą trombocytopenia, neutropenia, leukopenia, anemia, wymioty, nudności, ból brzucha, zmniejszony klirens nerkowy kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badań czynnościowych wątroby, zmniejszone stężenie sodu we krwi, zmniejszone stężenie potasu we krwi, zmniejszone stężenie wapnia we krwi, zmniejszone stężenie magnezu we krwi.	Zwykle 400 mg/m ² pc. w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylniej trwającej od 15 do 60 min.
Lenalidomid (Lenalidomide Krka®)	Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04	Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje	Najczęściej obserwowane działania niepożądane u chorych z chłoniakiem z komórek płaszczka i chłoniakiem grudkowym obejmowały m.in.: neutropenię, zatorowość płucną, biegunkę, niedokrwiłość, gorączkę neutropeniczną, zapalenie płuc, leukopenię, zaparcia.	<u>Chłoniak z komórek płaszczka:</u> zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli <u>Chłoniak grudkowy:</u> zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia

Komparator [^]	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC*	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane ^{^^}	Dawkowanie i sposób przyjmowania ^{**}
		bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.		
Oksaliplatyna (Oxaliplatinum Accord®)	Pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny, kod ATC: L01XA 03	Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują na DNA. W wyniku tego powstają wewnętrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa).	Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji chorego. Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m ² pc.
Rytuksymab (MabThera®)	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01X C02	Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezziarnicznych z komórek B.	Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza); • zakażenia; • zdarzenia sercowo-naczyniowe. Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową.	Zalecana dawka wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP).

Zródło: opracowanie na podstawie ChPL Minjuvi, ChPL Polivy, ChPL Bendamustine Accord, ChPL Cisplatin Accord, ChPL Alexan, ChPL Demezon, ChPL Etopozyd Accord, ChPL Gemcitabinum Accord, ChPL Holoxan, ChPL Carbomedac, ChPL Lenalidomide Krka, ChPL Oxaliplatinum Accord, ChPL MabThera

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

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

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

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

Do jednych z najbardziej istotnych klinicznie punktów końcowych w chorobach nowotworowych należy przeżycie całkowite (OS). OS jest uważany za najbardziej preferowany w ocenie onkologicznej punkt końcowy i jest często wykorzystywany w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018]. Metody analizy OS pozwalają na oszacowanie

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

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

Oprócz OS i PFS, do powszechnie stosowanych w chorobach onkologicznych punktów końcowych należą m.in. obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), DFS [FDA 2018, Raport HTAR-HTAA 2020].

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

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

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

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

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

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

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

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

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

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

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń

AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 18.
Schemat PICOS – etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL i HGBCL po ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia systemowego.</p> <p>Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) DLBCL i HGBCL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami proponowanego <i>Programu lekowego</i>.</p> <p><u>Komentarz:</u> w przypadku badań obejmujących różne podtypy NHL, do analizy będą włączane badania, w których chorzy na R/R DLBCL/HGBCL w 3L+ stanowią $\geq 80\%$ populacji ogółem.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia, np. I linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL.</p> <p>Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką¹⁸.</p>
Interwencja	<p>Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) w monoterapii</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Zynlonta wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p><u>Komentarz:</u> chorzy mogli stosować premedykację deksametazonem.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparator¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Pola-BR; • Tafa-Len; • Axi-cel; • Tisa-cel; • CIT/CT: <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GemOx; ○ R-DHAP; ○ R-ICE; ○ R-GDP; ○ DHAP; ○ ICE; ○ GDP. 	<p>Niezgodny z założonymi.</p>

¹⁸ Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjodemograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu nowotworu w różnych grupach rasowych [Lee 2023]. Badania prowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej nie są zatem reprezentatywne dla populacji polskiej.

¹⁹ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w rozdziale 5.2

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • przeżycie wolne od nawrotu; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne.</p> <p>Opracowania pogładowe.</p> <p>Opisy i serie przypadków.</p>
	Badania, w których udział brało co najmniej 20 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 19.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3.
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6.
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdziały 3.7., 5.

8. Spis tabel

Tabela 1. Podtypy NHL	17
Tabela 2. Podtypy molekularne DLBCL.....	18
Tabela 3. Najczęstsze translokacje chromosomowe w DLBCL.....	21
Tabela 4. Ocena stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych (Lugano 2014) – zmodyfikowana klasyfikacja z Ann Arbor	24
Tabela 5. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B	27
Tabela 6. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Roboczej	31
Tabela 7. Monitorowania leczenia terapii finansowanych w ramach <i>Programu Lekowego B.12.FM</i>	35
Tabela 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaków nieziarniczych rozlanych u dorosłych (tj. od 20 r.ż.) w Polsce w latach 2000-2020 [KRN 2023]	38
Tabela 9. Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn i kobiet przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83	39
Tabela 10. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DLBCL i HGBCL.....	46
Tabela 11. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu chemioterapii C oraz wykazu A w Polsce	59
Tabela 12. Analiza sposobu finansowania terapii nowoczesnych CAR-T, terapii celowanych i piksantronu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w Polsce	61
Tabela 13. Udział terapii stosowanych w ≥3. linii leczenia R/R DLBCL i HGBCL	62

Tabela 14. Rozkład odsetkowy dla komparatorów w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla lonkastuksymabu tezyryny.....	63
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Zynlonta®.....	70
Tabela 16. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje	74
Tabela 17. Charakterystyka komparatorów na podstawie <i>Charakterystyk Produktów Leczniczych</i>	83
Tabela 18. Schemat PICOS – etap I	96
Tabela 19. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	99

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Najczęstsze podtypy NHL..... 16

Rysunek 2. Podtypy molekularne DLBCL 19

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Ahmed 2022	Ahmed N., Kumar A., Kharfan-Dabaja MA., <i>ASTCT Committee on Practice Guidelines Survey on Evaluation & Management of Diffuse Large B-cell Lymphoma after Failure of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy (CAR-T) Therapy</i> . <i>Transplant Cell Ther.</i> ;28(9):523-529, 2022
Alaggio 2022	Alaggio R., Amador C., Anagnostopoulos I. i in. <i>The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms</i> . <i>Leukemia</i> ;36(7):1720-1748, 2022
Al-Hamadani 2015	Al-Hamadani M., Habermann T. M., Cerhan J. R. i in., <i>Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011</i> , <i>American journal of hematology</i> , 90(9), 790-795, 2015
Amni 2022	Amini L., Silbert S.K., Maude S.L., i in. <i>Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion</i> . <i>Nat Rev Clin Oncol.</i> ;19(5):342-355, 2022
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2021	AOTMiT, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”</i> https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu 3.11.2023 r.)
Ayers 2020	Ayers E.C., Margolis D., Landsburg D.J. <i>Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies</i> . <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> ;20:661-667, 2020
Bączek 2023	Bączek I., <i>Od 1 września refundacja CAR-T dla nowej grupy pacjentów. Przełom dla chorych</i> , Rynek Zdrowia, https://www.rynekdrowia.pl/serwis-hematoonkologia/Od-1-wrzesnia-refundacja-CAR-T-dla-nowej-grupy-pacjentow-Przelom-dla-chorych,249187,1023.html (data dostępu: 13.11.2023 r)
BIA Zynlonta®	Zynlonta® (lonkastuksymab tezyryny) stosowana w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2024
Bielska 2013	Bielska M., Lech-Marańda E., Pastorczak A. i in., <i>Onkogenne zaburzenia molekularne w podtypach chłoniaków rozlanych z dużych komórek B</i> , <i>Hematologia</i> , 4(4), 333-338, 2013
Bray 2018	Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., i in. <i>Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries</i> . <i>CA Cancer J Clin.</i> ;68(6):394-424, 2018
Brown 2022	Brown J.R., Freedman A.S., Aster A.C., <i>Pathobiology of diffuse large B cell lymphoma and primary mediastinal large B cell lymphoma</i> , 2022
Byrne 2019	Byrne M., Oluwole O.O., Savani B. i in. <i>Understanding and Managing Large B Cell Lymphoma Relapses after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy</i> . <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> ;25(11):e344-e351, 2019
Caimi 2021	Caimi P.F., Ai W., Alderuccio J.P., i in. <i>Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial</i> . <i>Lancet Oncol.</i> ;22(6):790-800, 2021
Cancer Research UK 2020	Cancer Research UK, <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> , https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/about (data dostępu: 31.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Chojnacki 2016	Chojnacki T., <i>Genetyka i leczenie DLBCL w erze leków ukierunkowanych na cele molekularne</i> , Wojskowy Instytut Medyczny 2016
ChPL Alexan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®
ChPL Bendamustine Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®
ChPL Carbomedac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carbomedac®
ChPL Cisplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord®
ChPL Demezón	Charakterystyka Produktu Leczniczego Demezón®
ChPL Etopozyd Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etopozyd Accord®
ChPL Gemcitabinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®
ChPL Holoxan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®
ChPL Lenalidomide Krka	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenalidomide Krka®
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®
ChPL Minjuvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi®
ChPL Oxaliplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord®
ChPL Polivy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Zynlonta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zynlonta®
Crump 2017	Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. I in. <i>Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study</i> . Blood;130:1800-8, 2017
Di Rocco 2021	Di Rocco A., Cuneo A., Di Rocco A., <i>Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. A multicenter retrospective analysis of eligibility criteria for car-T cell therapy</i> . Leuk Lymphoma.;62(4):828-836, 2021
EPAR 2023	Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), <i>Assessment report Zynlonta International non-proprietary name: loncastuximab tesirine</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zynlonta-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Epperla 2019	Epperla N., Badar T., Szabo A. I in. <i>Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation</i> . Blood Adv;3:1661-9, 2019
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, <i>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology, 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download , (data dostępu: 24.05 2023 r.)
Feyler 2007	Feyler S., Prince H.M., Pearce R., i in. <i>The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study</i> . Bone Marrow Transplant.Sep;40(5):443-50, 2007

Referencja	Opis bibliograficzny
Forero-Forero 2021	Forero-Forero J.V., Lengerke-Diaz P.A., Moreno-Cortes E. i in. <i>Predictors and Management of Relapse to Axicabtagene Ciloleucef in Patients with Aggressive B-cell Lymphoma</i> . Hematol Oncol Stem Cell Ther.;16(2):133-143, 2021
Gajra 2021	Gajra A., Zalenski A., Sannareddy A., i in. <i>Barriers to Chimeric Antigen Receptor T-Cell (CAR-T) Therapies in Clinical Practice</i> . Pharmaceut Med.;36(3):163-171, 2022
Gapik 2004	Gapik L., Kosmala J., <i>Wpływ choroby nowotworowej na sytuację rodzinną i relacje partnerskie pacjentek</i> , Seksuologia Polska, 2(1), 25-29, 2004
GELTAMO 2018	González-Barca E., Coronado M., Martín A. i in., <i>Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma</i> , Oncotarget, Vol. 9, (No. 64), pp: 32383-32399, 2018
González-Barca 2020	González-Barca E., Boumendil A., Blaise D. i in. <i>Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)</i> . Bone Marrow Transplant.;55(2):393-399, 2020
Goparaju 2021	Goparaju K., Caimi P.F. <i>Loncastuximab tesirine for treatment of relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma</i> . Expert Opin Biol Ther.;21(11):1373-1381, 2021
Gouveia 2012	Gouveia G. R., Siqueira S. A. C., Pereira, J., <i>Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma</i> , Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 34, 447-451, 2012
He 2021	He M.Y., Kridel R. <i>Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma</i> . Leukemia;35(8):2151-2165, 2021
HematoKoalicja 2022	Borowiack M., Guzy P., Kordecki M., i in., <i>HematoKoalicja – Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematoonkologicznych w Polsce</i> , Kraków/Warszawa 2022
Herrera 2017	Herrera A.F., Mei M., Low L., i in. <i>Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation</i> . J Clin Oncol.;35(1):24-31, 2017
Hopfinger 2019	Hopfinger G., Jäger U., Worel N. <i>CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope</i> . Hemasphere.;3(2):e185, 2019
Horn 2015	Horn H., Staiger A.M., Vöhringer M., I in. <i>Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations</i> . Am J Surg Pathol.;39(1):61-6, 2015
Ip 2022	Ip A., Mutebi A., Wang T., I in. <i>Real-World Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care: A COTA Database Analysis</i> . Presented at ASH. 2978, 2022
Jacobson 2022	Jacobson C.A., Locke F.L., Ma L. i in., <i>Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucef for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States</i> . Transplant Cell Ther;28:581.e1-581.e8, 2022
Jalbert 2022	Jalbert J.J., Wu N., Chen C.I. i in., <i>Real-World Treatment Patterns After CD19-Directed CAR T Cell Therapy Among Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma</i> . Adv Ther;39:2630-2640, 2022
Jommi 2022	Jommi C., Bramanti S., Pani M. i in. <i>CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions</i> . Front Pharmacol.;13:915342, 2022
Juszczyński 2020	Juszczyński P., <i>Patogeneza nowotworów układu chłonnego</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 147-170, 2020
Kanas 2022	Kanas G., Ge W., Quek R.G.W. i in., <i>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</i> . Leuk Lymphoma;63:54-63, 2022

Referencja	Opis bibliograficzny
Kane 2019	Kane E., Painter D., Smith A. i in. The impact of rheumatological disorders on lymphomas and myeloma: a report on risk and survival from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network. <i>Cancer Epidemiol</i> 2019;59:236-43
Kierasńska 2021	Kierasńska A., Ciunowicz D., Węgierska M., i in., Terapia CAR-T w onkologii i w innych dziedzinach medycyny, <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> , 8, 2: 77–91, 2021
King 2020	King JF, Lam JT., <i>A Practical Approach to Diagnosis of B-Cell Lymphomas With Diffuse Large Cell Morphology</i> . <i>Arch Pathol Lab Med</i> . Feb;144(2):160-16, 2020
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http://id.who.int/icd/entity/1946973604 (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Klink 2020	Klink A.J., Nabhan C., Hyung Lee C, i in. <i>Management and outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma treated in the United States</i> . <i>J Clin Pathways</i> . 6: p. 44-53, 2020
Korn 2020	Korn E.L., Freidlin B. <i>Disease Free Survival</i> . <i>Abeloff's Clinical Oncology</i> (Sixth Edition), 2020
KRN 2023	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty, http://onkologia.org.pl/raporty/ (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Lee 2023	Lee S., Seeger J.D., <i>Racial disparities in DLBCL: Analysis of SEER data from 2010-2019</i> , <i>HEALTH SERVICES RESEARCH AND QUALITY IMPROVEMENT</i> , ASCO Annual Meeting; 41(16_SUPPL):e18552, 2023
Le Guyader-Peyrou 2016	Le Guyader-Peyrou S., Belot A., Maynadie M. i in., <i>Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies</i> . <i>Rev Epidemiol Sante Publique</i> ;64:103-12, 2016
Lech-Marańda 2015	Lech-Marańda E., Warzocha K., <i>Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina—rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano</i> , <i>Hematologia</i> , 6(3), 223-232, 2015
Li 2018	Li S., Young K.H., Medeiros L.J., <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> , <i>Pathology</i> ; 50(1):74-87, 2018
Lin 2020	Lin V., Oak B., Snider J. I in., <i>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)</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> 38:15_suppl, e20070-e20070, 2020
Ma 2021	Ma Q., Bailey A., Milloy N. i in., <i>Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy</i> . <i>Blood</i> ;138:4111, 2021
Maurer 2014	Maurer M.J., Ghesquières H., Jais J.-P., i in., <i>Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy</i> . <i>J Clin Oncol</i> ;32: 1066-1073, 2014
Maurer 2018	Maurer M.J., Ghesquières H., Link B.K., i in., <i>Diagnosis-to-treatment interval is an important clinical factor in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and has implication for bias in clinical trials</i> . <i>J Clin Oncol</i> ;36:1603-1010, 2018
Maziarz 2020	Maziarz R.T., Waller E.K., Jaeger U. i in., <i>Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . <i>Blood Adv</i> ;4:629-637, 2020

Referencja	Opis bibliograficzny
Muto 2018	Muto R., Miyoshi H., Sato K. i in., <i>Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification</i> . Cancer Med;7:5843-58, 2018
Nastupil 2020	Nastupil L.J., Jain M.D., Feng L. i in., <i>Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucl for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium</i> . J Clin Oncol;38:3119-3128, 2020
NIO 2022	Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku</i> , Narodowy Instytut Onkologiczny 2022
Northend 2022	Northend M., Wilson W., Osborne W., i in. <i>Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL</i> . Blood Adv.;6(9):2920-2926, 2022
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r.
Oerlemans 2014	Oerlemans S., Issa D.E., van den Broek E.C., i in., <i>Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry</i> . Ann Hematol;93:1705–15, 2014
Orphanet 2023	Orphanet. Diffuse large B-cell lymphoma.: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=544 (data dostępu 31.10.2023 r.)
Ovlisen 2021	Øvlisen A.K., Jakobsen L.H., Kragholm K.H. i in., <i>Mental health among patients with Non-Hodgkin lymphoma: a Danish nationwide study of psychotropic drug use in 7,201 patients and 36,005 matched comparators</i> . Blood;138 (Suppl 1):51, 2021
Patrick 2021	Patrick D.L., Powers A., Jun M.P. i in., <i>Effect of lisocabtagene maraleucl on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma</i> . Blood Adv;5:2245-2255, 2021
Perrone 2022	Perrone S., Lopedote P., Levis M. i in., <i>Management of relapsed or refractory large B-cell lymphoma in patients ineligible for CAR-T cell therapy</i> . Expert Rev Hematol.;15(3):215-232, 2022
Popovic 2015	Popovic L., Matovina-Brko G., Popovic M., i in. <i>High dose chemotherapy with stem cell support in the treatment of testicular cancer</i> . World J Stem Cells. 26;7(11):1222-32, 2015
Price 2019	Price M., Ravelo A., Sae-Hau M., Torney P.A., I in. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 37:15_suppl, e18198-e18198, 2019
PTOK 2013	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , 2013
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych - onkologia i hematoonkologia</i> , HTARegistry, Kraków 2020
Raport NFZ 2023	Raport NFZ Monitorowanie zaawansowanych kosztocłonnych terapii nowotworów krwi na podstawie danych NFZ: tisagenlecleucl i aksykabtagen cyloleucl, 2023
Reagan 2017	Reagan P.M., Friedberg J. W., <i>Poor survival with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support in double-hit and double-expressor B-cell lymphomas</i> . Translational Cancer Research.; 6. S249-S253, 2017
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

Referencja	Opis bibliograficzny
Said 2013	Said J.W. <i>Aggressive B-cell lymphomas: how many categories do we need?</i> Mod Pathol.;26 Suppl 1(0 1):S42-56, 2013
Sarkozy 2019	Sarkozy C., Sehn L.H. <i>New drugs for the management of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.</i> Ann Lymphoma;3:10, 2019
Savage 2022	Savage K.J., <i>AGGRESSIVE LARGE B-CELL LYMPHOMA – Primary mediastinal large B-cell lymphoma,</i> Blood; 140(9):955-970, 2022
SEER 2023	SEER. <i>Cancer Stat Facts: NHL - Diffuse Large B-cell Lymphoma.</i> https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html (data dostępu: 31.10.2023 r.)
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G., <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma.</i> N Engl J Med;384:842-858, 2021
Sehn 2022	Sehn L.H., Hertzberg M., Opat S. i in., <i>Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data.</i> Blood Adv;6:533-543, 2022
Shah 2021	Shah J., Shacham S., Kauffman M. I in., <i>Health-related quality of life and utility outcomes with selinexor in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma.</i> Future Oncol;17:1295-1310, 2021
Shenoy 2011	Shenoy P.J., Malik N., Nooka A. i in., <i>Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States.</i> Cancer;117:2530-40, 2021
Singh 2018	Singh R., Dubey A., Rathore A., i in., <i>Diffuse large B-Cell lymphoma-review.</i> J Med Sci;38:137-43, 2018
Singh 2019	Singh N., Sood R., Agrawal N., i in. <i>Anaplastic Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Single Center Experience.</i> Indian J Hematol Blood Transfus.;35(3):557-560, 2019
Smith 2015	Smith A., Crouch S., Lax S. i in., <i>Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network.</i> Br J Cancer;112:1575-84, 2015
Smith 2020	Smith S. <i>Transformed lymphoma: what should I do now?</i> Hematology Am Soc Hematol Educ Program. (1):306-311, 2020
Szczeklik 2022	Gajewski P., <i>Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych,</i> Medycyna Praktyczna, Kraków 2022
Tkacz 2020	Tkacz J., Garcia J., Gitlin M. i in., <i>The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy.</i> Leuk Lymphoma;61:1601-1609, 2020
Ułaniecka 2021	Ułaniecka N., <i>Doświadczenie choroby nowotworowej – Aspekty psychospołeczne,</i> Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2021
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Van Den Neste 2017	Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N., i in., <i>Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study.</i> Bone Marrow Transplant.;52(2):216-221, 2017
Wang 2018	Wang H., Manca, Crouch S., i in., <i>Health-state utility values in diffuse large B-cell lymphoma.</i> Value in Health;21:S74, 2018
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., <i>Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B,</i> Hematologia, 8(2), 113-131, 2017
Warzocha 2022	Warzocha K., Chłoniaki nie-Hodgkina, <i>Interna – Mały Podręcznik 2022,</i> https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13 . (data dostępu: 24.05.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , HTA Consulting 2014
Wróbel 2019	Wróbel, G., Kazanowska, B., Latos-Grażyńska, E. i in., <i>Standardy postępowania w niezłazimczych chłoniakach złośliwych (NHL)</i> , Przegląd Pediatryczny 2019
Yakoub-Agha 2020	Yakoub-Agha I., Chabannon C., Bader P., i in., <i>Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE)</i> . Haematologica.;105(2):297-316, 2020
Yang 2021	Yang X., Laliberté F., Germain G. i in., <i>Real-World Characteristics, Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Costs of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the U.S.</i> Oncologist.;26(5):e817-e826, 2021
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ALA 2021	Australasian Lymphoma Alliance, <i>Diffuse large B-cell lymphoma: a consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance</i> , Intern Med J., 52(9):1609-1623, 2021
CCA 2023	Lymphoma Clinical Practice Guideline LYHE-002 V18 Effective date: Mar 2023
DGHO 2024	DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., <i>Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom</i> , Onkopedia 2024, https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html (data dostępu: 5.04.2024 r.)
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss, <i>Loncastuximab tesirin (DLBCL und HGBL)</i> , Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Version 1.0, 2023
LC 2021	Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., <i>Canadian evidence-based guideline for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Lymphoma Canada 2021
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 1.2024 – January 18, 2024
NCI 2023	National Cancer Institute. <i>Adult Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ) Patient version</i> . https://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-nhl-treatment-pdq (data dostępu: 5.04.2024 r.)
NICE 2024	NICE, <i>Loncastuximab tesirine for reating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and high-grade B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments</i> , Technology appraisal guidance, 2024
PTOK 2020	Warzocha K., <i>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 411-438, 2020
SEOM-GOTEL 2023	Gumà J., Palazón-Carrión N., Rueda-Domínguez A., i in., <i>SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022)</i> . Clin Transl Oncol.;25(9):2749-2758, 2022
SMC 2024	SMC, <i>Loncastuximab tesirine solution for infusion</i> , 2024
SMO 2022	Iftikhar R., Mir M.A., Moosajee M., i in., <i>Diagnosis and Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Society of Medical Oncology, Pakistan Society of Hematology, and Pakistan Society of Clinical Oncology Joint Clinical Practice Guideline</i> . JCO Glob Oncol. Sep;7:1647-1658, 2022
ZIN 2022	Zorginstituut Nederland, <i>Advies sluisplaatsing Zynlonta</i> , 2022, https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/binaries/content/assets/horizonscan/sluisadviezen/adviesssluisplaatsing-zynlonta.pdf (data dostępu: 9.04.2024 r.)

