

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **ZANUBRUTYNIB (BRUKINSA®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO CHŁONIAKA STREFY BRZEŻNEJ**

Wersja 1.00



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

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

Projekt zakończono: 28 luty 2024 r.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna i językowa: [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]



8.8. Winkrystyna .....	56
8.9. Prednizon .....	58
8.10. Ibrutynib.....	60
8.11. Akalabrutynib.....	62
<b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>64</b>
<b>10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>67</b>
<b>ANEKS A. DODATKOWE MATERIAŁY .....</b>	<b>69</b>
A.1. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w MZL.....	69
A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny .....	72

## Indeks skrótów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCR</b>	Receptor limfocytów B ( <i>B-cell receptor</i> )
<b>BSH</b>	Brytyjskie Towarzystwo Hematologii ( <i>British Haematology Society</i> )
<b>BTK</b>	Kinaza tyrozynowa Brutona ( <i>Bruton tyrosine kinase</i> )
<b>BTKi</b>	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona ( <i>Bruton tyrosine kinase inhibitor</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CAR-T</b>	Zmodyfikowane limfocyty T ( <i>Chimeric Antigen Receptor T-Cell</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EMZL</b>	Pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej ( <i>Extranodal Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>Haute Autorité de Santé</i> )
<b>HSCT</b>	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych ( <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )

<b>MALT</b>	Tkanka limfatyczna związana z błoną śluzową ( <i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i> )
<b>MZL</b>	Chłoniak strefy brzeżnej ( <i>Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>NCCN</b>	Amerykański panel ekspertów ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NHL</b>	Chłoniak nieziarniczy ( <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NMZL</b>	Węzłowy chłoniak strefy brzeżnej ( <i>Nodal Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>ORR</b>	Ogólna odpowiedź na leczenie ( <i>Overall Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite ( <i>Overall Survival</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji ( <i>Progression-Free Survival</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>R-CHOP</b>	Schemat rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
<b>R-COP</b>	Schemat rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon
<b>SMC</b>	Szkocka Agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SMZL</b>	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej ( <i>Splenic Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )
<b>ZAN</b>	Zanubrutynib

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie zanubrutynibu (ZAN, Brukinsa®) u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem strefy brzeżnej (MZL, *marginal zone lymphoma*), u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z uwzględnieniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rozdz. 4.3.).

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- aktualne rekomendacje postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
- aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii zanubrutynibem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię zanubrutynibem w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL) obejmują grupę heterogennych, indolentnych chłoniaków nieziarniczych, wywodzących się z dojrzałych, obwodowych limfocytów B, pochodzących ze strefy brzeżnej. Ze względu na lokalizację nowotworu oraz cechy histokliniczne, wyróżnia się trzy główne podtypy MZL, tj. śledzionowy, węzłowy oraz pozawęzłowy [1]. Pomimo że MZL są jednym z najczęściej występujących chłoniaków nieziarniczych (~7%) [2], ich ogólne występowanie w populacji jest bardzo rzadkie (choroba rzadka). Według polskich danych epidemiologicznych, w ciągu 15-letniego okresu obserwacji (lata 2000-2015) na MZL zachorowało niespełna 1,5 tys. osób [3].

MZL dotyka głównie osoby w podeszłym wieku, a rokowanie pacjentów jest na ogół korzystne, z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 8–10 lat [4]. Wybór pierwszej linii leczenia zależy od podtypu MZL i stopnia zaawansowania choroby. W przypadku chłoniaków ograniczonych lokalnie możliwe jest zastosowanie leków przeciwwirusowych i antybiotyków, zabiegu chirurgicznego lub

radioterapii, natomiast w zaawansowanych stadiach i chorobie uogólnionej standardem postępowania jest immunoterapia oparta o przeciwciała anti-CD20 – głównie rytuksymab – w skojarzeniu z chemioterapią lub bez [5]. Pomimo wysokiej skuteczności terapii systemowej pierwszej linii, u części pacjentów nie udaje się uzyskać odpowiedzi na leczenie (oporność). Ponadto MZL pozostaje chorobą nieuleczalną, co związane jest z ryzykiem wystąpienia nawrotów choroby. W przypadku pacjentów z opornością lub nawrotem, uprzednio leczonych przeciwciałami anti-CD20, brak jest ujednoczonego schematu postępowania w kolejnych liniach leczenia. Najczęściej w praktyce klinicznej powtarza się leczenie oparte o rytuksymab [6], pomimo ograniczonej dostępności dowodów naukowych na skuteczność takiego postępowania w populacji odpornej/nawrotowej. Dodatkowo łagodniejsze schematy (jak np. monoterapia rytuksymabem) u pacjentów z opornością i wielokrotnie przeleczonych bywają niewystarczające, natomiast agresywne schematy ze skojarzoną chemioterapią (np. R-CHOP, R-COP) związane są z wysoką toksycnością, przez co często są niemożliwe do zastosowania u osób w podeszłym wieku i gorszym stanie ogólnym. Stąd poszukuje się nowych możliwości terapeutycznych, wolnych od chemioterapii i cechujących się zarówno wysoką skutecznością, jak i akceptowalnym bezpieczeństwem stosowania [5].

**Zanubrutynib (Brukinsa®) jest pierwszą i jedyną, zarejestrowaną w Europie [7] opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z MZL**, którzy stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 [8]. Decyzja dopuszczeniu do obrotu została podjęta w październiku 2022 r. na podstawie wyników badania II fazy (MAGNOLIA), w ramach którego wykazano, że zastosowanie zanubrutynibu u pacjentów z opornym/nawrotowym MZL pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u wysokiego odsetka chorych w ocenie niezależnej komisji – tj. 68%, natomiast u 26% pacjentów doszło do całkowitej remisji choroby. Mediany przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego nie zostały osiągnięte w badaniu MAGNOLIA, z odsetkami 24-mies. przeżyć wynoszącymi odpowiednio 71% i 86% [9].

O wysokiej wartości klinicznej terapii i zapotrzebowaniu na nowe terapie w MZL świadczy również fakt, iż Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicine Agency*) nadała zanubrutynibowi status terapii sieroczej (*orphan designation*) na lata 2019–2022 [10], natomiast amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Agency*) przyznała zanubrutynibowi pierwszeństwo oceny (*priority review*) [11], zakończone w maju 2021 r. jego przyspieszoną rejestracją (*accelerated approval*) w MZL. Procedura ta zarezerwowana jest dla poważnych schorzeń o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych w oparciu o zastępcze punkty końcowe

[REDACTED]



**Mając na uwadze powyższe, refundacja zanubrutynibu przyczyni się do poszerzenia możliwości terapeutycznych o skuteczną i bezpieczną opcję, skierowaną dla uprzednio leczonych pacjentów.**

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

**Chłoniaki strefy brzeżnej (MZL)** to grupa rzadkich nowotworów układu chłonnego, należących do indolentnych chłoniaków nieziarnicznych (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) i wywodzących się z obwodowych limfocytów B, pochodzących ze strefy brzeżnej, otaczającej ośrodki rozmnażania grudek chłonnych [1]. W Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób w wersji 10 (ICD-10, *International Classification of Diseases 10th Revision*) brak jest odrębnego kodu przypisanego do MZL. W praktyce do rozpoznawania zwyczajowo stosuje się kody ICD-10:

- **C83.0** – chłoniak nieziarniczny rozlany z małych komórek lub
- **C85.7** – inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego [14].

Ze względu na lokalizację nowotworu oraz cechy biologiczne i klinicznie wyróżnia się trzy główne jednostki histokliniczne MZL, tj.:

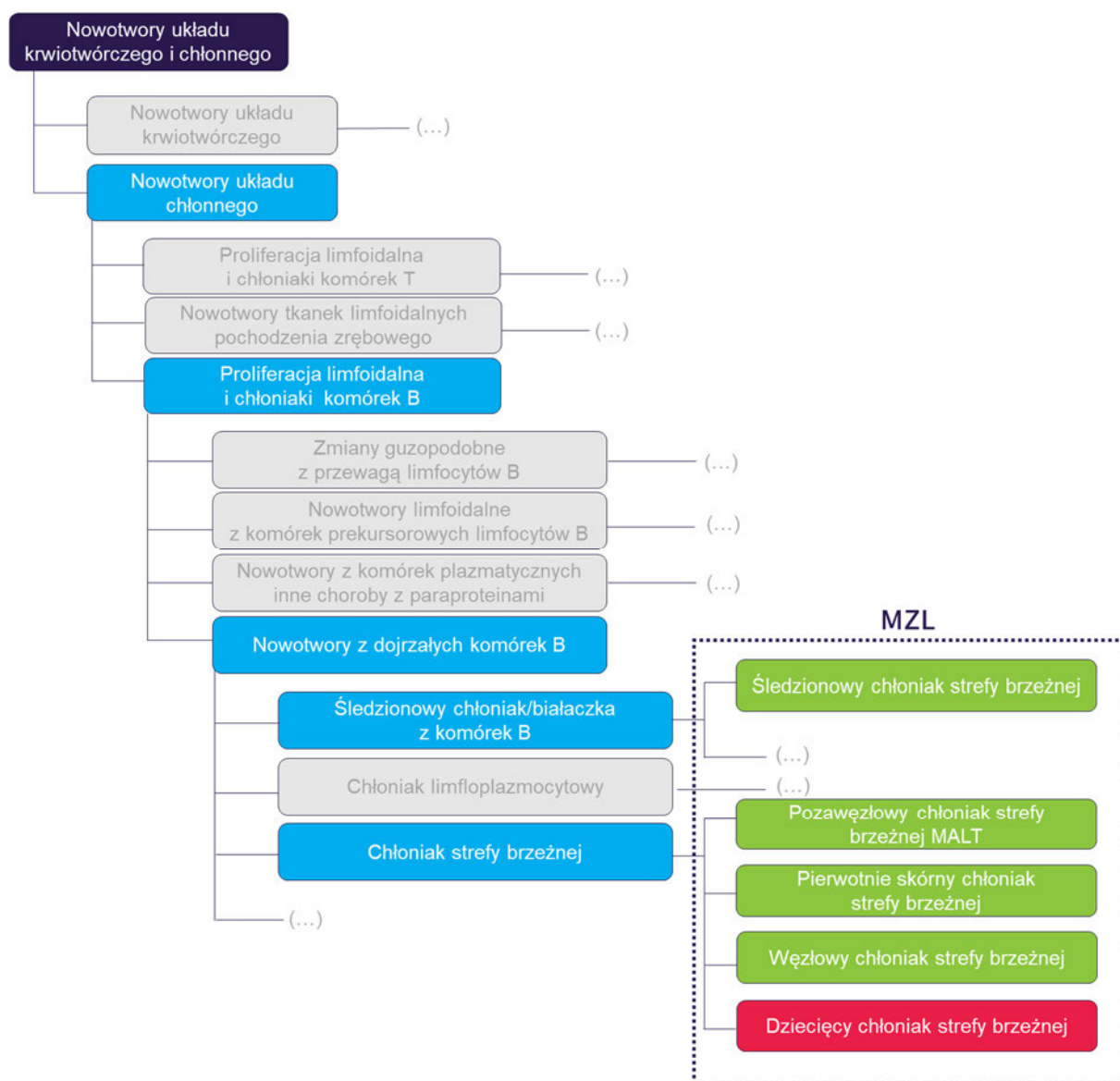
- **śledzionowy** chłoniak strefy brzeżnej (**SMZL**, *splenic marginal zone lymphoma*),
- **węzłowy** chłoniak strefy brzeżnej (**NMZL**, *nodal marginal zone lymphoma*),
- **pozawęzłowy** chłoniak strefy brzeżnej (**EMZL**, *extranodal marginal zone lymphoma*), zwany również chłoniakiem strefy brzeżnej **tkanki limfatycznej związanej z błoną śluzową (MALT, mucosa-associated lymphoid tissue)** [1].

Według najnowszej klasyfikacji histopatologicznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dla nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego, od 2022 r. wyróżniane są jeszcze dwa dodatkowe podtypy MZL, tj.

- **pierwotnie skórny** chłoniak strefy brzeżnej (**PCMZL**, *primary cutaneous marginal zone lymphoma*), wyodrębniony z EMZL, ze względu na swoje unikalne cechy patofizjologiczne i kliniczne oraz
- **pediatryczny węzłowy** chłoniak strefy brzeżnej (**PNMZL**, *pediatric marginal zone lymphoma*), wyodrębniony z NMZL [15].

Ze względu na definicję populacji docelowej, w dalszych częściach raportu HTA, informacje dotyczące pacjentów z PNMZL zostaną pominięte.

**Rysunek 1.**  
**MZL w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wg WHO-HAEM5 z 2022 r. [15]**



Kolorem **zielonym** oznaczono podtypy MZL będące przedmiotem zainteresowania dla niniejszego raportu HTA, natomiast kolorem **czerwonym** – te, które nie będą uwzględniane w raporcie HTA.

## 2.2. Epidemiologia

W dostępnej literaturze brak jest szczegółowych wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej. W poniższym opisie przedstawiono najlepsze dostępne dane dotyczące chorobowości, zapadalności oraz umieralności z powodu MZL ogółem (brak danych dla populacji wyłącznie odpornej/nawrotowej).

## 2.2.1. Dane światowe

### CHOROBOWOŚĆ

Chłoniaki strefy brzeżnej należą do grona chorób rzadkich [2]. Dane literaturowe nt. rozpowszechnienia MZL w populacji są istotnie ograniczone. Dostępne dane z Wielkiej Brytanii z lat 2004–2012 r. (HMRN, *Haematological Malignancy Research Network*) wskazują, że 3-letnie rozpowszechnienie MZL wynosiło 10,1 na 100 tys. osób, 5-letnie rozpowszechnienie 15,2 na 100 tys. osób, natomiast 10-letnie rozpowszechnienie 23,8 na 100 tys. osób [16]

### ZAPADALNOŚĆ

Zgodnie z wynikami amerykańskiego programu SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*), w latach 2001–2017 w USA rozpoznano nieco ponad 29 tys. nowych przypadków MZL. Standaryzowany wskaźnik zapadalności na MZL w oparciu o dane z powyższego okresu wynosił 19,6 na 1 mln pacjentolat. Zapadalność na MZL była tylko nieznacznie wyższa u mężczyzn (20,5 na 1 mln pacjentolat) w porównaniu z kobietami (19,1 na 1 mln pacjentolat) (Tabela 1) [2]. Według nieco starszych danych HMRN, standaryzowana wiekiem zapadalność na MZL w Wielkiej Brytanii w latach 2004–2012 wynosiła 2,62 na 100 tys. osób [16].

Najczęściej rozpoznawanym podtypem MZL jest podtyp pozawęzłowy – EMZL (60,8%), a w drugiej kolejności węzłowy – NMZL (30,3%). Przypadki MZL zlokalizowanego w śledzionie – SMZL – diagnozowano rzadziej niż u co dziesiątego pacjenta (8,9%). Wśród pacjentów z rozpoznaniem EMZL, najczęstszymi lokalizacjami chłoniaka były żołądek (30%), oko (12%), skóra (10%), płuca (9%) i ślinianki (7%). Zachorowalność na każdy typ MZL wzrasta wraz z wiekiem, osiągając szczyt około 70. roku życia (Rysunek 2) [2].

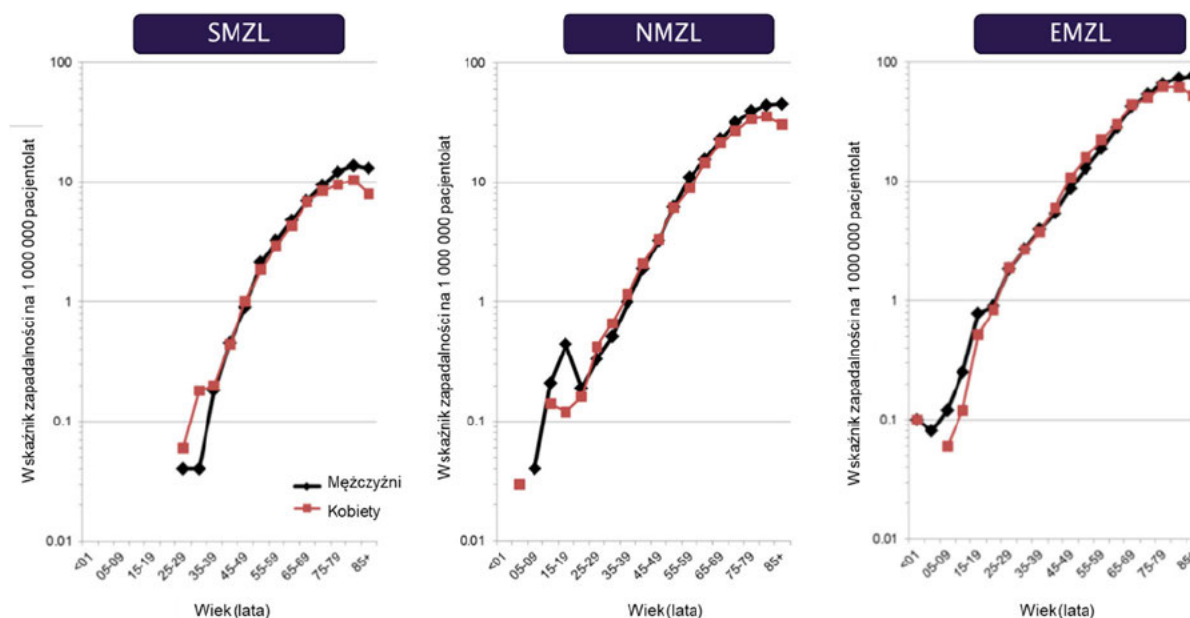
Tabela 1.  
Zapadalność na MZL w USA w latach 2001–2017 [2]

Podtyp / lokalizacja	Zapadalność na MZL w USA w latach 2001–2017					
	Liczba nowych przypadków	% MZL	Standaryzowany wiekiem wsp. zapadalności na 1 mln pacjentolat			
			Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	
MZL ogółem	29 066	-	19,60	20,50	19,10	
SMZL	2 592	8,9%	1,70	1,90	1,60	
NMZL	8 809	30,3%	6,00	6,50	5,60	
Ogółem	17 665	60,8%	11,90	12,10	11,90	
Jama ustna <sup>a</sup>	403	1,4%	0,27	0,30	0,30	
Ślinianki	1 226	4,2%	0,83	0,50	1,10	
EMZL	Nosogardziel	119	0,4%	0,08	0,10	0,10
Żołądek	5 349	18,4%	3,60	4,00	3,30	
Jelito cienkie	504	1,7%	0,34	0,40	0,30	
Jelito grube	855	2,9%	0,57	0,70	0,50	

Podtyp / lokalizacja	Zapadalność na MZL w USA w latach 2001–2017				
	Liczba nowych przypadków	% MZL	Standaryzowany wiekiem wsp. zapadalności na 1 mln pacjentolat		
			Ogółem	Mężczyźni	Kobiety
Płuca	1 556	5,4%	1,05	1,00	1,10
Skóra	1 798	6,2%	1,21	1,50	1,00
Tkanki miękkie	371	1,3%	0,25	0,20	0,30
Piersi	591	2,0%	0,40	0,04	0,70
Nerka i pęcherz	217	0,7%	0,15	0,20	0,10
Oko	2 149	7,4%	1,45	1,40	1,50
Tarczycza	350	1,2%	0,23	0,20	0,30

a) W tym ustna część gardła.

Rysunek 2. Wskaźniki zapadalności na poszczególne typy MZL w zależności od wieku [2]



## UMIERALNOŚĆ

Zgodnie z danymi SEER z lat 2001-2017, odsetek 5-letnich przeżyć dla MZL wynosił 89,8%, przy czym najniższe wskaźniki odnotowano dla NMZL (82,8%), a najwyższe dla EMZL (93,8%) (Tabela 2). W przypadku EMZL, najlepszym rokowaniem cechowały się chłoniaki skórne, z odsetkiem 5-letnich przeżyć wynoszącym 100%, a najgorszym – chłoniaki zlokalizowane w obrębie jelita cienkiego (Tabela 3) [2]. Według danych HMRN, wskaźnik 5-letniego przeżycia w Wielkiej Brytanii dla lat 2004–2012 był niższy od amerykańskich i wynosił 61,2% [16].

**Tabela 2.**  
**Odsetek 5-letnich przeżyć w USA w latach 2001-2017 w zależności od podtypu MZL [2]**

Podtyp MZL			
MZL ogółem	SMZL	NMZL	EMZL
89,8%	85,3%	82,8%	93,8%

**Tabela 3.**  
**Odsetek 5-letnich przeżyć w USA w latach 2001-2017 w zależności od lokalizacji EMZL [2]**

Lokalizacja EMZL												
Jama ustna <sup>a</sup>	Ślinianki	Nosogardziel	Żołądek	Jelito cienkie	Jelito grube	Płuca	Skóra	Tkanki miękkie	Piersi	Nerka / pęcherz	Oko	Tarczyca
93,6%	97,6%	88,5%	92,0%	87,9%	92,5%	90,9%	100%	96,3%	94,8%	88,4%	97,9%	98,5%

a) W tym ustna część gardła.

## 2.2.2. Dane polskie

### CHOROBOWOŚĆ

Nie odnaleziono szczegółowych danych nt. rozpowszechnienia MZL w Polsce.

### ZAPADALNOŚĆ

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworu, w latach 2000–2015 MZL został zdiagnozowany łącznie u 1 416 pacjentów, z czego 662 przypadki rozpoznano u kobiet, a 814 – u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zapadalności w Polsce dla MZL wynosił 0,37 na 100 tys. osób (Tabela 4). Większość zdiagnozowanych przypadków obejmowała chłoniaki pozawęzłowe lub dla których nie podano szczegółowych informacji nt. podtypu. SMZL rozpoznano u 73 osób [3].

### UMIERALNOŚĆ

Nie odnaleziono szczegółowych danych nt. umieralności z powodu MZL w Polsce.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 4.**  
Zapadalność na MZL w Polsce w latach 2000–2014 [3]

Podtyp MZL	Kobiety				Mężczyźni			Ogółem	
	Liczba nowych przypadków	Wskaźnik zapadalności na 100 tys. [95% CI]		Liczba nowych przypadków	Wskaźnik zapadalności na 100 tys. [95% CI]		Liczba nowych przypadków	Wskaźnik zapadalności na 100 tys. [95% CI]	
		Surowy	Standaryzowany		Surowy	Standaryzowany		Surowy	Standaryzowany
<b>MZL ogółem</b>	662	0,27 [0,25; 0,29]	0,38 [0,35; 0,41]	814	0,33 [0,31; 0,35]	0,36 [0,34; 0,39]	1 416	0,30 [0,29; 0,32]	0,37 [0,35; 0,39]
<b>SMZL</b>	37	0,03 [0,02; 0,04]	0,04 [0,03; 0,05]	36	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,02; 0,04]	73	0,03 [0,02; 0,04]	0,03 [0,03; 0,04]
<b>MZL nie określony inaczej / MALT</b>	623	0,26 [0,24; 0,28]	0,36 [0,33; 0,39]	776	0,32 [0,29; 0,34]	0,35 [0,32; 0,37]	1 339	0,29 [0,27; 0,30]	0,35 [0,33; 0,37]
<b>Chłoniak śródziemnomorski<sup>a</sup></b>	2	0,01 [0,00; 0,05]	0,01 [0,05; 0,05]	2	0,01 [0,00; 0,02]	0,01 [0,00; 0,02]	4	0,01 [0,00; 0,02]	0,01 [0,00; 0,02]

a) Agresywny chłoniak typu MALT dwunastnicy, charakteryzujący się wydzielaniem wadliwych łańcuchów alfa-immunoglobulin.

## 2.3. Etiopatogeneza

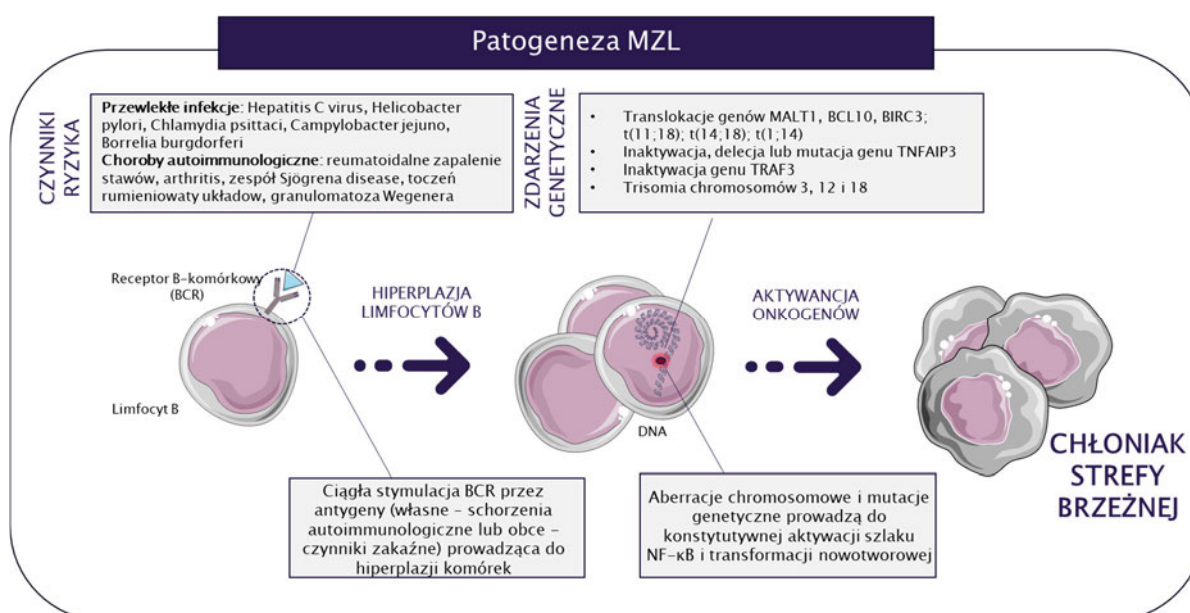
Szczegółowa etiopatogeneza MZL pozostaje nieznana. W ostatnich latach sugeruje się jednak, że za większość przypadków MZL może odpowiadać długotrwałe utrzymujący się w organizmie stan zapalny, wywołany infekcjami i/lub chorobami autoimmunologicznymi. Przewlekła reakcja zapalna sprzyja ciągłej stymulacji receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*), która skutkuje hiperplazją limfocytów B. W następnej kolejności w patogenezie MZL dochodzi do wystąpienia zdarzeń genetycznych, ukierunkowujących limfocyty B na szlak onkogenezy, promując przeżycie zmienionych nowotworowo komórek i hamując ich apoptozę (Rysunek 3) [1, 18, 19]. Wśród niekorzystnych zmian genetycznych wymienia się różne aberracje chromosomowe i mutacje genetyczne, w tym m.in. translokacje genów MALT1, BCL10, BIRC2, trisomię chromosomów 3, 12 lub 18, inaktywację genów TNFAIP3, TRAF3 (Rysunek 4) [18].

Do chwili obecnej opisano szereg czynników ryzyka, sprzyjających zachorowaniu na MZL, w tym:

- występowanie MZL lub NHL w rodzinie,
- niekorzystne warianty genetyczne w obrębie genów kodujących układ zgodności tkankowej,
- zakażenia bakteryjne (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia psittaci*) i wirusowe (HCV, HIV),
- choroby autoimmunologiczne (zespół Sjögrena, toczeń rumieniowaty układowy, anemia hemolityczna, celiakia, reumatoidalne zapalenie stawów) i atopowe (astma, egzema) [2].

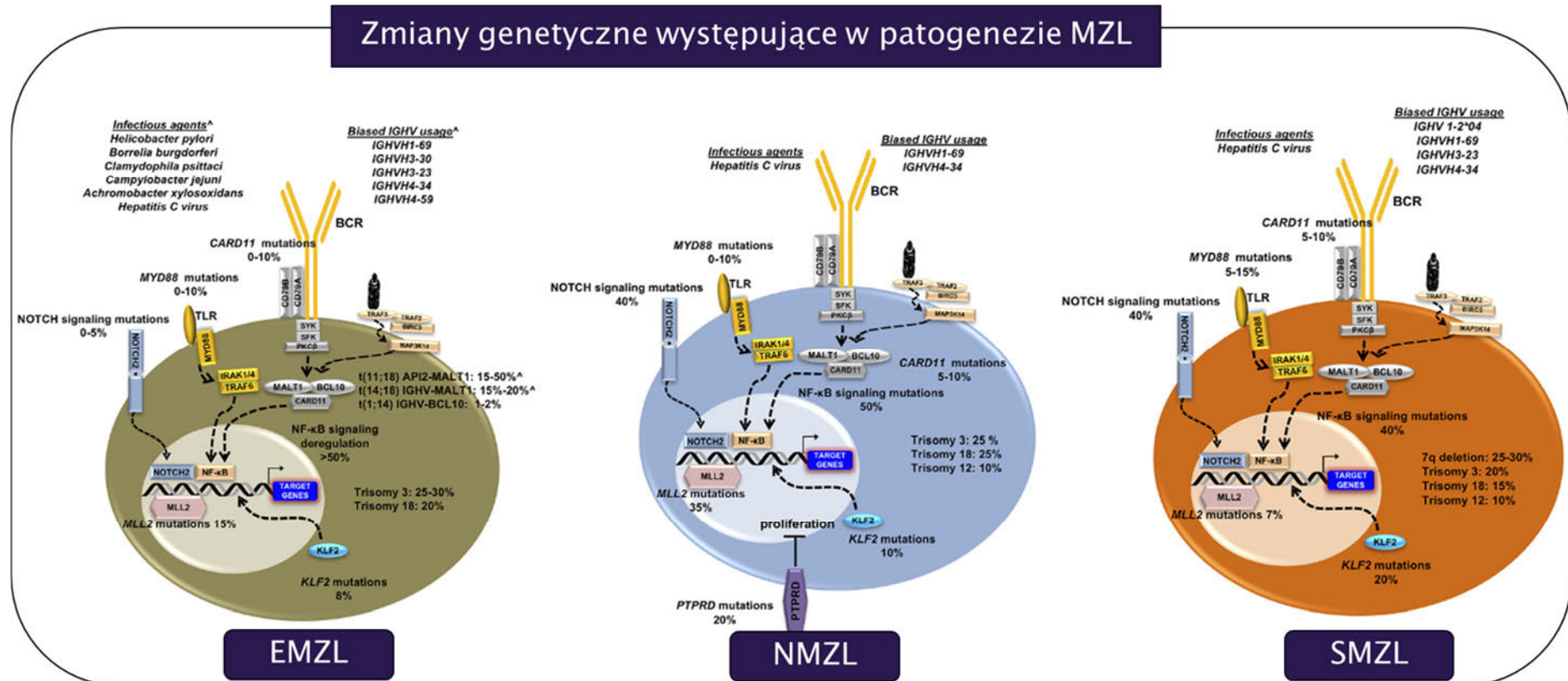
W trakcie badań pozostaje ustalenie związku między MZL a środowiskowymi czynnikami ryzyka [2].

**Rysunek 3.**  
Uproszczony schemat patogenezy MZL (opracowanie własne na podstawie [1, 18, 19])





Rysunek 4.  
Zmiany genetyczne występujące w patogenezie MZL w zależności od jego podtypu MZL [18]



## 2.4. Obraz kliniczny i rozpoznanie

### OBRAZ KLINICZNY

Obraz kliniczny MZL zależy od jego podtypu. Głównym objawem SMZL jest powiększenie śledziony (splenomegalia), która może objawiać się dyskomfortem lub dolegliwościami bólowymi w lewej okolicy podżebrowej. Splenomegalii w SMZL może towarzyszyć małopłytkowość i niedokrwistość, często o charakterze autoimmunizacyjnym. Na ogół nie odnotowuje się zajęcia innych narządów i węzłów chłonnych, natomiast zmienione nowotworowo komórki mogą występować również w szpiku kostnym i krwi obwodowej. NMZL zazwyczaj przebiega bezobjawowo aż do znaczącej progresji choroby lub transformacji do innego typu histologicznego. Jego główną cechą jest uogólniona limfadenopatia; zajęcie narządów pozawęzłowych w NMZL występuje nadzwyczaj rzadko [1].

Pacjenci z EMZL mogą nie doświadczać żadnych objawów klinicznych, a jeśli występują – zależą od lokalizacji chłoniaka, np.:

- żołądek: ból brzucha, objawy dyspeptyczne, nudności, wymioty, jadłowstręt, spadek masy ciała;
- jelito cienkie: biegunki, ból brzucha, wzdęcia, spadek masy ciała, ospałość;
- płuca: ból w klatce piersiowej, kaszel, krwioplucie, duszności;
- oko i jego przydatki: zaczerwienie oczu, obecność guzka lub masy w kątku oka, podwójne widzenia, opadanie powieki;
- ślinianki: guzek w lokalizacji przedusznej lub szczękowej;
- tarczyca: guzek w obrębie szyi, trudności w przełykaniu, ochrypły głos, niedoczynność tarczycy;
- skóra: zmiany skórne w postaci blaszek, grudek lub guzków [20].

W zaawansowanych stadiach wszystkich podtypów MZL mogą wystąpić uogólnione objawy chorobowe, charakterystyczne dla wszystkich chłoniaków nieziarniczych, tj. gorączka powyżej 38°C, trwająca bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie, poty nocne i/lub nieintencjonalna utrata masy ciała o co najmniej 10% w ciągu 6 miesięcy [21].

### ROZPOZNIANIE

W przypadku podejrzenia MZL konieczne jest przeprowadzenie dokładnego badania przedmiotowego i podmiotowego, testów laboratoryjnych i obrazowych. W badaniu podmiotowym poza wywiadem dotyczącym objawów chorobowych należy uwzględnić również wiek i obciążenie pacjenta chorobami współistniejącymi, natomiast w badaniu przedmiotowym – stan sprawności ogólnej, ocenę wymiarów węzłów chłonnych, śledziony i wątroby [22]. W ramach badań laboratoryjnych należy zlecić morfologię krwi obwodowej, oznaczenia biochemiczne parametrów wątroby i nerek oraz ocenę wirusologiczną pod kątem zakażeń HIV, HBV, HCV i EBV [22], a w przypadku podejrzenia chłoniaka MALT żołądka – również ocenę bakteriologiczną pod kątem zakażenia *H. pylori* [1]. W toku procesu diagnostycznego

EMZL konieczne może być wykonywanie dodatkowych badań związanych oceną wizualną lub czynnościową poszczególnych narządów, np. gastrokopii, kolonoskopii, bronchoskopii lub mammografii [23]. Ocenę obrazową zidentyfikowanych zmian dla wszystkich podtypów MZL należy przeprowadzać metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) z tomografią komputerową (CT, *computed tomography*) dla chłoniaków fluorodeoksyglukozy (FDG)-awidnych oraz samej CT dla chłoniaków FDG-nieawidnych [22].

Rozpoznanie MZL stawiane jest w oparciu o badanie histopatologiczne wyciętej zmiany (w zależności od typu MZL: śledziony, węzła chłonnego, wycinka błony śluzowej) lub biopsji zajętego narządu z następczym obrazowaniem metodami immunohistochemicznymi i immunofenotypizacją. W obrazie histologicznym MZL obecne są małe limfocyty otaczające i wypierające grudki chłonne, grudki zacierające strefę płaszczą i zlewające się ze strefą brzeżną złożoną z większych komórek, w tym rozproszonych stransformowanych nowotworowo blastów. W immunofenotypowaniu limfocyty B w MZL cechują się powierzchniową ekspresją antygenów CD20, CD79a i immunoglobuliny M (IgM) oraz brakiem ekspresji antygenów CD5, CD10, CD23, CD43, CD103, ankesyny A1 i cykliny D1. Dodatkowe badania molekularne i cytogenetyczne wykonuje się rzadko, w trudnych do zróżnicowania przypadkach diagnostycznych (Tabela 5) [1].

**Tabela 5.**  
Podsumowanie obrazu klinicznego i rozpoznania poszczególnych podtypów MZL [1, 22]

SMZL	NMZL	MALT / EMZL
<b>Objawy kliniczne</b>		
Dyskomfort lub dolegliwości bólowe w lewej okolicy podżebrnej związane ze splenomegalią	Zwykle bezobjawowo aż do znaczącej progresji	Różne – w zależności od lokalizacji chłoniaka
<b>Badania laboratoryjne i obrazowe</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegalia</li> <li>• Małopłytkowość i niedokrwistość</li> <li>• Obecność zmienionych nowotworowo komórek w szpiku kostnym i krwi obwodowej</li> <li>• U niektórych chorych obecna limfadenopatia brzuszna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uogólniona limfadenopatia</li> <li>• Rzadko obecność zmienionych nowotworowo komórek w szpiku kostnym i krwi obwodowej lub zajęcie narządów pozawęzłowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadżerki i owrzodzenia</li> <li>• Rzadko zajęcie szpiku kostnego</li> <li>• Limfadenopatia (rzadko)</li> </ul>
<b>Podstawa rozpoznania</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie histopatologiczne usuniętej śledziony lub zmiany węzłowej (rzadziej) z badaniem immunohistochemicznym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie histopatologiczne węzła chłonnego z badaniem immunohistochemicznym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie histopatologiczne wycinka błony śluzowej lub biopsja zajętego narządu z badaniem immunohistochemicznym</li> </ul>
<b>Immunofenotyp</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ekspresja immunoglobuliny M (IgM), rzadziej immunoglobulin D (IgD) na powierzchni limfocytów B</li> <li>• ekspresja (+): CD20, CD79a,</li> <li>• brak ekspresji (-): CD5, CD10, CD23, CD43, aneksyny A1, CD103, cykliny D1</li> </ul>		
<b>Diagnostyka różnicowa</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Białaczka włochatokomórkowa</li> <li>• Chłoniak rozlany z małych komórek B miazgi czerwonej śledziony</li> <li>• Przewlekła białaczka limfocytowa</li> <li>• Chłoniak z komórek płaszczą</li> <li>• Makroglobulinemia Waldenströma</li> <li>• Chłoniak limfoplazmatyczny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMZL z wtórnym zajęciem węzłów chłonnych</li> <li>• EMZL</li> <li>• Chłoniak grudkowy</li> <li>• Chłoniak z komórek płaszczą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcja odczynowa na obecność patogenów,</li> <li>• Reakcja autoimmunizacyjna w tkance</li> <li>• Duży chłoniak z komórek B</li> <li>• Chłoniak z komórek płaszczą</li> <li>• Chłoniak grudkowy</li> </ul>

## OCENA STOPNIA ZAAWANSOWANIA

Rozpoznanie histopatologiczne MZL każdorazowo musi zostać uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego w oparciu o ocenę kliniczną oraz badania obrazowe (Tabela 6). Do oceny stopnia zaawansowania MZL powszechnie wykorzystywana w praktyce jest zmodyfikowana w Lugano skala z Ann Arbor. Wyjątek stanowi EMZL żołądka, dla którego dostępna jest odrębna klasyfikacja z Lugano (Tabela 7) [1].

Tabela 6.  
Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor [22]

Tkanka / narząd	Ocena kliniczna	Wychwył FDG	Badanie obrazowe	Zajęcie wskazujące na chłoniaka
Węzły chłonne	Wyczuwalne	Chłoniak awidny	PET-CT	Zwiększony wychwył FDG
	Wyczuwalne	Chłoniak nieawidny	CT	Powiększenie węzłów chłonnych niewyjaśnione inną przyczyną
Śledziona	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-CT	Rozlany wychwył FDG, pojedyncza zmiana, zmiany prosówkowate, guzki
		Chłoniak nieawidny	CT	>13 cm długości pionowej, naciek, guzki
Wątroba	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-CT	Rozlany wychwył FDG
		Chłoniak nieawidny	CT	Guzki
Ośrodkowy układ nerwowy	Objawy podmiotowe i przedmiotowe	-	CT	Zmiana/y naciekowe w mózgowiu
		-	MRI	Naciek opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany naciekowe w mózgowiu
		-	CSF	Cytologia, badanie immunofenotypowe
Inne: skóra, płuca, przewód pokarmowy, kości, szpik kostny	Objawy zależne od lokalizacji	-	PET-CT <sup>a</sup> , biopsja	Naciek chłoniakowy

CSF – płyn mózgowo rdzeniowy (*cerebrospinal fluid*); MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*)  
a) Badanie PET-CT wystarcza do oceny zajęcia szpiku kostnego, może również z dużym prawdopodobieństwem uwidocznć zajęcie innych tkanek/narządów pozalimfatycznych; jeśli to konieczne, można rozważyć wykonanie biopsji tkanki/narządu.

Tabela 7.  
Ocena zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor oraz odrębna klasyfikacja z Lugano dla EMZL żołądka [1, 22]

SMZL, NMZL, EMZL		EMZL żołądka	
Stopień	Zmodyfikowana w Lugano skala z Ann Arbor	Stopień	Klasyfikacja z Lugano dla EMZL żołądka
<b>Ograniczony</b>			
I	Jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych	-	-
IE	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych	IE1	Naciek błony śluzowej i podśluzowej żołądka
		IE2	Naciek warstwy mięśniowej właściwej i surowiczej żołądka
II	Dwie lub więcej grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony	-	-
IIE	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość	IIE1	Zajęcie lokoregionalnych węzłów chłonnych
		IIE2	Zajęcie innych węzłów chłonnych jamy brzusznej

SMZL, NMZL, EMZL		EMZL żołądka	
Stopień	Zmodyfikowana w Lugano skala z Ann Arbor	Stopień	Klasyfikacja z Lugano dla EMZL żołądka
II masywny	Stopień II jw. oraz masywna zmiana węzłowa ( <i>bulky</i> ), czyli pojedyncza zmiana węzłowa o wielkości $\geq 10$ cm lub obejmująca $>1/3$ szerokości klatki piersiowej oceniana w CT na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego	-	-
<b>Zaawansowany</b>			
III	Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony	IV	Rozległe zajęcie struktur pozawęzłowych lub węzłów chłonnych ponadprzeponowych
IV	Zajęcie narządu pozalimfatycznego nie przez ciągłość z zajętymi węzłami chłonnymi	IV	Zajęcie lokalizacji odległych (np. szpiku kostnego)

a) Migalki, pierścieni Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną.

## 2.5. Rokowanie

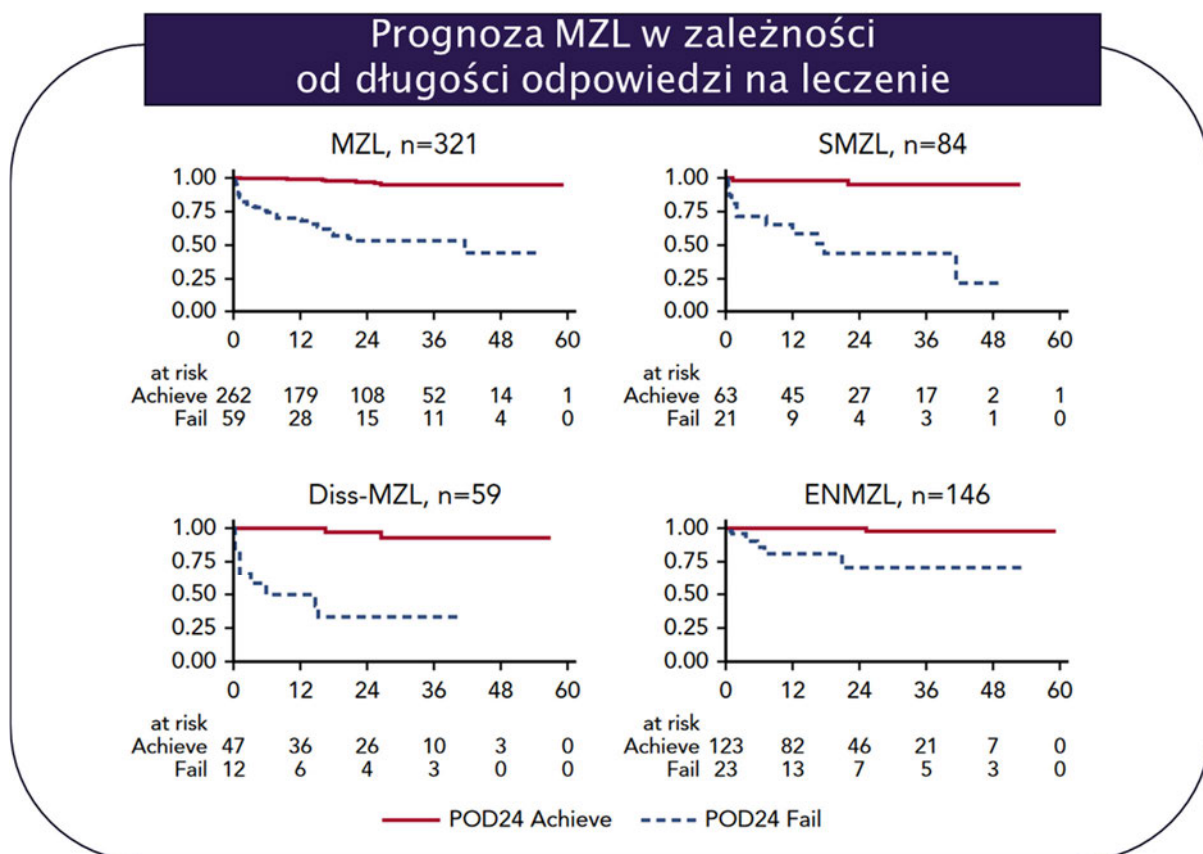
Chłoniaki strefy brzeżnej należą do chłoniaków o powolnym i nawrotowym przebiegu, o średnim czasie przeżycia około 8–10 lat od momentu diagnozy i odsetkami 5-letnich przeżyć, wynoszącymi około 90% [1, 2]. U większości pacjentów, zwłaszcza tych w zaawansowanych stadiach, MZL pozostaje chorobą nieuleczalną. Wyjątek stanowią niektórzy pacjenci z EMZL i NMZL w stopniu zaawansowania I-II, dla których możliwe jest uzyskanie całkowitego wyleczenia dzięki chirurgicznemu usunięciu chłoniaka lub radioterapii [1].

Dane literaturowe nt. czynników rokowniczych w MZL, zwłaszcza dla NMZL są istotnie ograniczone. Wśród potwierdzonych niekorzystnych czynników prognostycznymi u chorujących na SMZL znajdują się: stężenie albumin w osoczu  $<3,5$  g/dl, hemoglobiny  $<12$  g/dl oraz aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) większa lub równa górnej granicy normy. Obecność jednego z ww. czynników zmniejsza prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia do 73%, natomiast dwóch lub trzech – do 50% [1]. Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w EMZL są natomiast wiek  $\geq 70$  lat, zaawansowane stadium choroby oraz wysoka aktywność LDH. Obecność co najmniej dwóch z powyższych czynników w porównaniu do ich braku przyczynia się do spadku odsetka 5-letnich przeżyć z 99% do 64% [24]. Ponadto na rokowanie pacjentów w EMZL wpływa lokalizacja chłoniaka. Najgorszą prognozą cechują się nowotwory uroginekologiczne, a najlepszą – skóry i tkanki łącznej [25].

W przypadku pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem, wymagających leczenia systemowego, istotnym czynnikiem prognostycznym jest czas trwania odpowiedzi na leczenie terapii pierwszej linii [26]. Jak wskazują wyniki badania FIL NF10 IPI, u około 18% pacjentów, wymagających rozpoczęcia terapii w momencie diagnozy, dochodzi do progresji choroby w ciągu 24 mies. Wczesna progresja związana jest istotnym skróceniem przeżycia całkowitego – odsetek 3-letnich przeżyć wynosi 53% u chorych z progresją w ciągu 24 mies. w porównaniu do 95% dla pacjentów bez wczesnej progresji (HR = 19,5 [8,40; 45,40]). Jeszcze większe różnice w zakresie 3-letniego przeżycia odnotowuje się w przypadku SMZL (44% vs 95%) i rozsianego MZL (33% vs 93%) (Rysunek 5) [27].

U około 7,5% pacjentów z MZL w toku trwania choroby dochodzi do transformacji histologicznej w kierunku bardziej agresywnego typu nowotworu, głównie rozlanego chłoniaka z dużych komórek B, co również związane jest ze skróceniem przeżycia [28].

**Rysunek 5.**  
**Prognoza MZL w zależności od długości trwania odpowiedzi na leczenie**



Diss-MZL – rozlane MZL (*disseminated MZL*), grupa definiowana jako pacjenci z cechami histologicznymi zgodnymi z MZL ze współistniejącym zajęciem szpiku i/lub śledziony i/lub węzłów chłonnych i/lub lokalizacji pozawęzłowych, ale bez cech diagnostycznych SMZL, NMZL lub EMZL; POD-24 Achieve – brak progresji choroby w ciągu 24 mies.; POD-24 Fail – progresja w ciągu 24 mies.

## 2.6. Leczenie

### 2.6.1. Postępowanie terapeutyczne

W ramach leczenia MZL dostępnych jest szereg opcji terapeutycznych – farmakologicznych i nefarmakologicznych, w tym: aktywna obserwacja, leczenie przeciwwirusowe i antybiotykoterapia, leczenie chirurgiczne, radioterapia, leczenie systemowe, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Dobór odpowiedniego leczenia zależy od podtypu MZL i umiejscowienia chłoniaka, stopnia zaawansowania choroby, wieku pacjenta, obecności chorób współistniejących oraz stanu ogólnego pacjenta [1]. Poniżej przedstawiono pokrótce możliwości terapeutyczne dla różnych stadiów zaawansowania, z szerszym omówieniem terapii systemowej, z uwagi na zakres raportu HTA.

## **AKTYWNA OBSERWACJA**

U pacjentów bez objawów klinicznych, zwłaszcza o niskim stopniu zaawansowania MZL, z małą masą guza i niewymagających podjęcia leczenia, możliwe jest zastosowanie strategii aktywnej obserwacji (*watch-and-wait*). Aktywna obserwacja jest zaleca również w sytuacji, gdy potencjalna toksyczność innych metod (np. radioterapii) przewyższa korzyści z leczenia [1, 21].

## **LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE**

W przypadku potwierdzenia zakażenia HCV w toku procesu diagnostycznego, zwłaszcza w przypadku SMZL, aktywne leczenie należy rozpocząć od podania leków przeciwwirusowych (np. telaprewir, boceprewir, symeprwir, sofosbuwir, ledipaswir). Po zastosowaniu terapii przeciwwirusowej udaje się osiągnąć wieloletnie remisje u wielu pacjentów, bez konieczności wdrożenia innego leczenia [1].

## **ANTYBIOTYKOTERAPIA**

Antybiotykoterapia jest podstawową metodą leczenia EMZL żołądka u pacjentów, u których potwierdzono zakażenie *H. pylori*. Eradykację *H. pylori* należy prowadzić według aktualnych standardów [1]. Obecnie za leczenie pierwszego wyboru uznaje się poczwórną terapię tetracykliną w skojarzeniu z metronidazolem, bizmutem i inhibitorem pompy protonowej [29]. Dopuszczalne jest również rozważenie antybiotykoterapii doksycykliną w przypadku EMZL przydatków oka i skóry [1].

## **LECZENIE CHIRURGICZNE**

Resekcja chirurgiczna jest podstawową metodą leczenia EMZL o lokalizacji innej niż żołądek (np. oczodół, płuco, pierś, jelito, tarczyca). U pacjentów z SMZL możliwe jest również chirurgiczne usunięcie śledziony (splenektomia) [1].

## **RADIOTERAPIA**

Radioterapię stosuje się przede wszystkim u pacjentów z NMZL w ograniczonym stadium zaawansowania (stopień I-II) lub jako leczenie paliatywne u chorych z przeciwwskazaniami do terapii systemowej [1, 21]. W EMZL, radioterapię można zastosować u pacjentów w ograniczonym stadium zaawansowania (stopień I-II), u pacjentów z EMZL żołądka po niepowodzeniu eradykacji *H.pylori* lub brakiem potwierdzenia zakażenia *H.pylori* oraz uzupełniająco do leczenia chirurgicznego w przypadku innych lokalizacji chłoniaka [1].

## **LECZENIE SYSTEMOWE**

Leczenie systemowe w MZL należy rozpocząć przede wszystkim u chorych ze stopniem zaawansowania III/IV i obecnością wskazań do leczenia (obecność objawów ogólnych, cytopenia, dolegliwości bólowe, powikłania miejscowe, zagrożenie narządowe) oraz brakiem skuteczności

wcześniejszego postępowania (np. leczenia przeciwwirusowego) [1]. W ramach leczenia systemowego można wyróżnić immuno(chemio)terapię oraz terapie celowane.

### *Immuno(chemio)terapia*

Standardem postępowania w pierwszej linii leczenia systemowego w MZL jest terapia oparta o przeciwciało monoklonalne anti-CD20 – rytuksymab, rzadziej obinutuzumab<sup>1</sup>. W SMZL w pierwszej linii leczenia preferowana jest monoterapia rytuksymabem, natomiast w NMZL rekomenduje się złożoną immunochemioterapię opartą o rytuksymab lub obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, schematem CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) lub COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon). W przypadku EMZL, ze względu na różnorodność lokalizacji, brak jest ustalonego optymalnego schematu terapeutycznego, niemniej jednak w praktyce wykorzystuje się zwykle schematy R-COP, R-CHOP oraz analogi puryn [1].

Dla pacjentów opornych i nawrotowych po pierwszej linii leczenia systemowego, brak jest jednolitego standardu postępowania. Sugerowane schematy obejmują powtórzenie schematu opartego o przeciwciało anti-CD20 lub jego zamianę na alternatywne złożenie (możliwości terapeutyczne zostały szczegółowo omówione w Rozdz. 3).

### *Terapie celowane*

Ze względu na udział przewlekłej aktywacji receptora B-komórkowego (BCR) w patomechanizmie powstawania MZL (Rozdz. 2.3), w ostatnich latach w badaniach klinicznych oceniano możliwość zastosowania inhibitorów BCR, w tym:

- inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona, np. zanubrutynibu (NCT03846427), ibrutynibu (NCT01980628) i akalabrutynibu (NCT02180711),
- inhibitorów kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, jak np. idelalizybu (NCT01306643), duwelizybu (NCT02576275) i kopanlizybu (NCT03474744).

Do innych cząsteczek badanych w MZL, o odmiennych w stosunku do BCRi mechanizmach działania, należą m.in. wenetoklaks, pembrolizumab, a także terapie z wykorzystaniem zmodyfikowanych limfocytów T (CAR-T) (Rysunek 6) [4].

Pomimo zakończenia badań dla niektórych terapii celowanych, **do chwili obecnej pierwszą i jedyną zarejestrowaną w MZL terapią celowaną jest zanubrutynib**. Lek ten w październiku 2022 r. został dopuszczony do stosowania u dorosłych pacjentów z MZL, którzy stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20 [8]. Podstawą rejestracji terapii były wyniki badania II fazy (MAGNOLIA), w ramach którego wykazano, że zastosowanie zanubrutynibu u pacjentów z opornym/nawrotowym MZL pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u 68% chorych, a u 26%

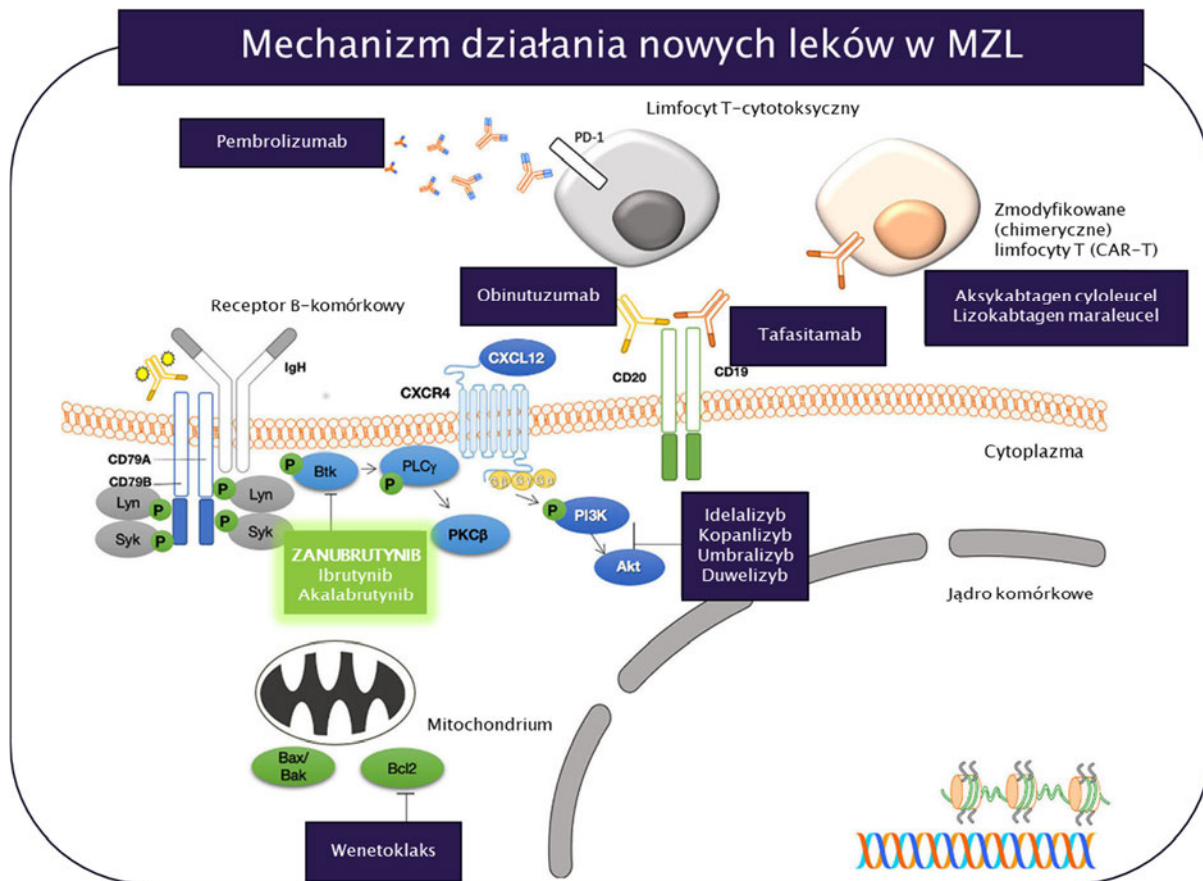
<sup>1</sup> Obinutuzumab jest zalecany u pacjentów z NMZL, dla których wytyczne leczenia są spójne z wytycznymi dla chłoniaka grudkowego. W warunkach polskich obinutuzumab nie podlega jednak refundacji w MZL.



uzyskano całkowitą remisję choroby. W badaniu nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od progresji ani mediany przeżycia całkowitego, a estymowane prawdopodobieństwo przeżycia w 24-miesiącu wynosiło 71% i 86% odpowiednio dla PFS i OS [9].

Zanubrutynib należy do BTKi drugiej generacji i użyteczność jego stosowania jest szeroko badana w nowotworach B-komórkowych. Dotychczasowe wskazania rejestracyjne poza MZL obejmują inne chłoniaki nieziarnicze, w tym przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka grudkowego oraz makroglobulinemię Waldenströma. W porównaniu z BTKi pierwszej generacji (ibrutynib), zanubrutynib cechuje się większą biodostępnością w osoczu oraz większą selektywnością działania, tj. w mniejszym stopniu aktywuje inne kinazy tyrozynowe niż docelowa. Efektem powyższych odmienności farmakologicznych jest korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większa skuteczność terapeutyczna leku [11, 41]. Dane literaturowe dla chłoniaków nieziarniczych wskazują, że zanubrutynib cechuje się zmniejszonym ryzykiem krwawień u osób stosujących leki przeciwzakrzepowe w porównaniu do ibrutynibu, co jest kluczowe dla pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz dla chorych, którzy wymagają zabiegów chirurgicznych. Dodatkowo, zanubrutynib charakteryzuje się korzystnymi właściwościami w interakcjach z lekami, dzięki czemu można jednocześnie stosować zanubrutynib z inhibitorami pompy protonowej, agonistami witaminy K oraz z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi [30, 31].

**Rysunek 6.**  
**Mechanizm działania nowych leków w MZL [4]**



## PRZESZCZEP KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH

Przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) stanowi opcję terapeutyczną wyłącznie dla wybranych, chemowrażliwych pacjentów z nawrotem MZL i w dobrym stanie ogólnym. Obecnie opcja ta traci na znaczeniu ze względu na wzrost dostępności nowych terapii celowanych [32].

### 2.6.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii

#### OCENA SKUTECZNOŚCI

Ze względu na rzadkie występowanie poszczególnych podtypów MZL ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii jest utrudniona. Dotychczas przeprowadzono jedynie kilka wieloośrodkowych badań randomizowanych tylko w tej grupie chorych. Dlatego też diagnostyka i leczenie chorych na MZL często opiera się na wynikach badań retrospektywnych [1].

Do oceny skuteczności leczenia w MZL wykorzystywane są kryteria odpowiedzi na leczenie z Lugano w oparciu o obrazowanie PET-CT dla chłoniaków FDG-awidnych i CT dla chłoniaków nieawidnych. Wśród możliwych **odpowiedzi na leczenie** wyróżnia się:

- całkowitą odpowiedź metaboliczną (PET-CT) i całkowitą odpowiedź (CT),
- częściową odpowiedź metaboliczną (PET-CT) i częściową odpowiedź (CT),
- brak odpowiedzi metabolicznej (PET-CT) i chorobę stabilną (CT),
- progresywną chorobę metaboliczną (PET-CT) i chorobę progresywną (CT) [1].

Szczegółowe kryteria, jakie muszą zostać spełnione dla każdej z powyższych odpowiedzi przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1, Tabela 27) [1].

Poza odpowiedzią na leczenie w badaniach klinicznych nad skutecznością terapii w MZL oraz innych chłoniakach niezziarnicznych oceniane standardowo są również:

- **przeżycie całkowite** (OS, *overall survival*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia/randomizacji do zgonu pacjenta,
- **przeżycie wolne od progresji** (PFS, *progression-free survival*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia/randomizacji do wystąpienia progresji lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
- **czas do następnej linii leczenia** (TTNT, *time to next treatment*), tj. czas od rozpoczęcia leczenia do wdrożenia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego.

Zwykle jako główny punkt końcowy w badaniach rejestracyjnych dla chłoniaków wybierany jest PFS, OS lub ogólna odpowiedź na leczenie (ORR, *overall response rate*), tj. suma odpowiedzi częściowych i całkowitych. W przypadku jednoramiennych badań fazy II, najczęściej pierwszorzędownym punktem końcowym jest ORR, co jest powszechnie akceptowane przez EMA, szczególnie we wskazaniach obejmujących indolentne nowotwory, takie jak MZL [9, 33].

## OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Ocena toksyczności leczenia powinna być prowadzona zgodnie z najnowszą wersją standaryzowanych kryteriów dla działań niepożądanych NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). W przypadku leczenia z wykorzystaniem BTKi, szczególną uwagę należy zwrócić na działania niepożądane potencjalnie charakterystyczne dla tej grupy leków, tj. krwawienia, nadciśnienie, migotanie/trzepotanie przedsionków, wtórne nowotwory, infekcje oraz obwodowe cytopenie [34].

## 2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Ze względu na rzadkie rozpowszechnienie MZL w populacji, dane dotyczące obciążenia społeczno-ekonomicznego związanego z tą chorobą są istotnie ograniczone. Dotychczas opublikowano jedynie kilka zagranicznych prac, w których opisywano koszty związane z MZL.

### KOSZTY BEZPOŚREDNIE

Zgodnie z danymi pochodzącymi z USA dla 2 491 nowo zdiagnozowanych pacjentów z MZL, średnie miesięczne koszty bezpośrednie przypadające na pacjenta, związane z leczeniem MZL różnymi schematami opartymi o rytuksymab wynosiły około 19,9 tys. USD [35]. Koszt leczenia pacjentów z MZL uzależniony jest od złożoności schematu terapeutycznego. Przykładowo, całkowite koszty bezpośrednie u pacjenta leczonego rytuksymabem w skojarzeniu z bendamustyną są istotnie wyższe niż u pacjenta poddanego monoterapii rytuksymabem (84 tys. USD vs 53 tys. USD). Pacjenci leczeni złożonym schematem również częściej wymagają hospitalizacji (37% vs 26%) oraz transfuzji (22% vs 9%) niż stosujący monoterapię [36]. Dostępna literatura sugeruje, że koszty związane z leczeniem MZL mogą być istotnie wyższe niż w terapii innych chłoniaków, jak np. chłoniaka grudekowego [37].

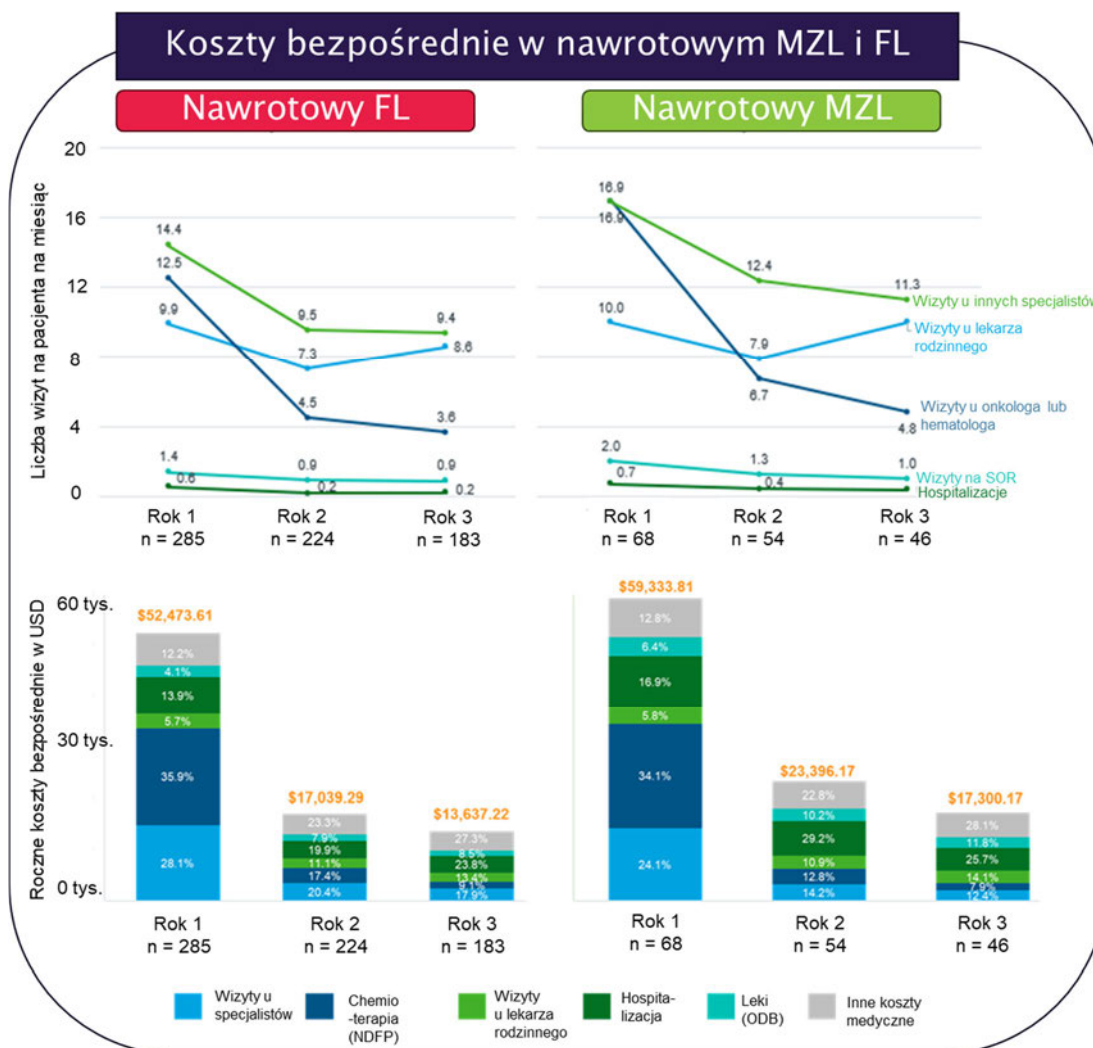
W przypadku z pacjentów z MZL z nawrotem choroby, dane kanadyjskie wskazują, że koszty leczenia zmniejszają się w kolejnych latach od nawrotu choroby. W pierwszym roku koszty przypadające na jednego pacjenta wynosiły 59,3 tys. USD, natomiast w drugim i trzecim roku – odpowiednio 23,4 tys. USD oraz 17,3 tys. USD. Zmniejszenie kosztów wynikało przede wszystkim ze spadku wydatków związanych z podawaniem refundowanych chemioterapeutyków (1. rok: 20,2 tys. USD, 2. rok: 3 tys. USD, 3. rok: 1,4 tys. USD), hospitalizacją (1. rok: 10 tys. USD, 2. rok: 6,8 tys. USD, 3. rok: 4,4 tys. USD) i wizytami ambulatoryjnymi w kliniakach onkologicznych (1. rok: 14,3 tys. USD, 2. rok: 3,3 tys. USD, 3. rok: 2,1 tys. USD) [37]. Jak wskazuje bowiem przeprowadzona analiza, wykorzystanie zasobów zdrowotnych na pacjenta zmniejszało się istotnie wraz z upływem czasu, zwłaszcza w zakresie:

- wizyt u onkologa lub hematologa (1. rok: z 16,9 na mies., 3. rok: 4,8 na mies.),
- wizyt u innych specjalistów (1. rok: 16,9 na mies., 3. rok: 11,3 na mies.),
- wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym (1. rok: 2,0 na mies., 3. rok: 1,0 na mies.),
- hospitalizacji (1. rok: 0,7 na mies., 3. rok: 0,4 na mies.) [37].

## KOSZTY POŚREDNIE

Mając na uwadze, iż MZL jest chorobą o łagodnym przebiegu u większości chorych oraz w głównej mierze dotyczy osób w wieku emerytalnym, koszty związane z utraconą produktywnością nie są istotną składową obciążenia ekonomicznego związanego z MZL. Jedyne dostępne dane literaturowe dla pacjentów z MZL w wieku produkcyjnym wskazują, że 72% pacjentów z MZL i 69% ich opiekunów otrzymało zwolnienie chorobowe, a odpowiednio 18% i 4% – krótkoterminowego orzeczenie o niezdolności do pracy. Spośród chorych na MZL, jedynie 3% wymagało wydania długoterminowego orzeczenia o niezdolności do pracy. Średnia liczba dni niezdolności krótkoterminowej wynosiła 7 dni dla pacjenta i 2,2 dnia dla opiekuna, co przekładało się na miesięczny koszt 1 145 USD na pacjenta i 825 USD na opiekuna. Średni miesięczny koszt niezdolności długoterminowej pacjenta wynosił natomiast 1 302 USD. Średnia liczba godzin nieobecności w pracy związanych z chorobą była również wyższa u pacjentów (17,0 h vs 5,0 h), co przekładało się również na wyższe miesięczne koszty absenteizmu w porównaniu z opiekunami (612 USD vs 300 USD) [38].

Tabela 8. Zużycie zasobów i koszty bezpośrednie w leczeniu nawrotowego chłoniaka grudkowego (FL) i chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) – dane kanadyjskie [37]



NDFP – New Drug Funding Program; ODB – Ontario Drug Benefit

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych towarzystw i organizacji zajmujących się opracowaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie leczenia nowotworów układu chłonnego zidentyfikowano łącznie 5 dokumentów z lat 2020–2024, w których zawarto zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w terapii MZL (Tabela 9). W związku z zakresem raportu HTA, w niniejszym rozdziale przedstawiono szczegółowy opis zaleceń jedynie dla leczenia pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL, którzy stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20. Zarys informacji nt. innych dostępnych metod leczenia, stosowanych na wcześniejszych stadiach choroby przedstawiono w Rozdz. 2.6.1.

**Tabela 9.**  
Dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia MZL

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Wytyczne polskie</b>			
PTOK	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MZL	2020	[1]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w FL <sup>a</sup>	2020	[21]
<b>Wytyczne zagraniczne</b>			
ESMO	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MZL	2020	[6]
NCCN	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MZL	2024	[39]
BSH	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MZL	2023	[32]

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, ESMO – European Society for Medical Oncology, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, BSH – British Society of Haematology

a) Zgodnie z wytycznymi dla MZL, leczenie NMZL jest takie samo jak leczenie chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*)

#### OGÓLNE ZASADY POSTĘPOWANIA

Wskazania do systemowego leczenia nawrotu MZL są takie same jak w przypadku wdrożenia terapii pierwszej linii, tj. wystąpienie objawów ogólnych MZL, dolegliwości bólowych, cytopenii obwodowej, powikłań miejscowych i zagrożenia narządowego [1]. W wyborze odpowiedniego schematu terapeutycznego należy uwzględnić wiek pacjenta i obecność chorób współistniejących, rodzaj uprzednio zastosowanej terapii oraz czas trwania odpowiedzi na leczenie. W przypadku nawrotu chłoniaka, przed rozpoczęciem terapii kolejnej linii, należy wykluczyć transformację histologiczną w agresywną postać choroby, zwłaszcza przy wystąpieniu nieproporcjonalnego powiększenia węzłów chłonnych, pojawieniu się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, podwyższonej aktywności LDH lub objawów ogólnych [1].

Poza leczeniem przeciwnowotworowym u wszystkich pacjentów należy stosować odpowiednie leczenie podtrzymujące, obejmujące edukację w zakresie odpowiedniej aktywności fizycznej i żywienia, szczepienia przeciwko grypie i COVID-19 oraz odpowiednią profilaktykę przeciwnieinfekcyjną [32].

## LECZENIE NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO MZL PO UPRZEDNIM LECZENIU ANTY-CD20

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi (NCCN), **zanubrutynib jest preferowaną opcją terapeutyczną dla pacjentów populacji docelowej**, tj. z opornym/nawrotowym MZL, u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 [39]. Wytyczne brytyjskie wskazują, że zanubrutynib może stanowić ważną opcję terapeutyczną dla pacjentów z MZL, z jednej strony ze względu na swoje oddziaływanie na receptor B-komórkowy, zaangażowany w patomechanizm rozwoju MZL, a z drugiej – ze względu na bardzo dobry profil bezpieczeństwa, dzięki czemu może być stosowany u chorych w podeszłym wieku oraz nietolerujących toksyczności chemioterapii [32]. W pozostałych odnalezionych dokumentach, w zaleceniach nie uwzględniono zanubrutynibu, gdyż opracowane one zostały przed rejestracją leku (PTOK, ESMO).

Zgodnie z wytycznymi brak jest ujednoczonego standardu postępowania u pacjentów z populacji docelowej, czego powodem jest niskie rozpowszechnienie schorzenia, wpływające na niską dostępność dowodów naukowych, zwłaszcza o wysokiej wiarygodności. Według polskich wytycznych, u pacjentów opornych/nawrotowych rekomendowane jest przede wszystkim **stosowanie schematów immuno(chemio)terapii opartej o rytuksymab**. W przypadku SMZL wymieniane są schematy R-COP, R-CHOP, RFC (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid) oraz rytuksymab w skojarzeniu z fludarabiną lub bendamustyną [1]. U pacjentów z NMZL wytyczne PTOK zalecają analogiczne schematy terapeutyczne jak stosowane w leczeniu chłoniaka grudkowego [1, 21]. Dla EMZL wytyczne PTOK nie wskazują preferowanego schematu w opornym/nawrotowym MZL, wymieniając dla pierwszej linii schematy R-COP, R-CHOP oraz oparte na analogach puryn [1]. Zgodnie z wytycznymi, wybór odpowiedniego schematu terapeutycznego powinien być podyktowany czasem trwania uprzedniej odpowiedzi na leczenie. Dla remisji utrzymujących się dłużej niż 24 mies. w NMZL i 12 mies. w EMZL możliwe jest powtórzenie uprzednio stosowanego. W przeciwnym przypadku sugerowana jest zmiana schematu na inny [1, 21].

Większość wytycznych zagranicznych zasadniczo nie różnicuje swoich zaleceń w zależności od podtypu MZL w chorobie opornej/nawrotowej. ESMO wskazuje na możliwość powtórzenia immunochemioterapii lub zastosowania alternatywnego schematu oraz terapię ibrutynibem lub kopanlizybem [6]. Brytyjskie wytyczne BSH wśród potencjalnych opcji terapeutycznych wymieniają immunochemioterapię opartą o rytuksymab, lenalidomid z rytuksymabem, tafasitamab oraz terapię z wykorzystaniem zmodyfikowanych limfocytów T (CAR-T) [32]. Z kolei NCCN rekomenduje stosowanie schematów immunochemioterapii, w tym z bendamustyną, immunoterapii z lenalidomidem, alternatywnych inhibitorów BTK (akalabrutynib, ibrutynib) oraz CAR-T. Szczegółowe schematy zalecane przez poszczególne wytyczne praktyki klinicznej zestawiono poniżej (Tabela 10).

Ponadto wytyczne wskazują na możliwość rozważenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT). Opcja ta jest jednak zarezerwowana dla indywidualnych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z nawrotem o agresywnym przebiegu i jako forma terapii konsolidującej [6, 22, 32, 39].

**Tabela 10.**  
**Schematy terapeutyczne zalecane u pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL [1, 6, 21, 39]**

Rodzaj terapii	Opcja terapeutyczna	PTOK 2020	ESMO 2020	NCCN 2024*	BSH 2023
Chemioimmunoterapia	R-COP	✓(1, 2, 3)	✓	✓✓	✓
	O-COP	✓(2)	-	-	x
	R-CHOP	✓(1, 2, 3)	✓	✓✓	
	O-CHOP	✓(2)	-	-	x
	RFC	✓(1, 3)	-		
	Rytuksymab+fludarabina	✓(1, 3)	✓	-	
	Rytuksymab+bendamustyna	✓(1, 2, 3)	✓	✓✓(e)	✓
	Obinutuzumab+bendamustyna	✓(2)	-	✓✓(e)	x
	Rytuksymab+chlorambucyl	✓(2, 3)	✓	✓(f)	✓
	Rytuksymab+cyklofosfamid	✓(2)	-	✓(f)	
Chemioterapia	Chlorambucyl	✓(2)	-	✓(f)	
	Cyklofosfamid	✓(2)	-	✓(f)	
Immunoterapia	Lenalidomid	✓(2)	-	-	✓
	Lenalidomid+rytuksymab	✓(2)	✓	✓✓	✓
	Lenalidomid+obinutuzumab	-	-	✓	
	Rytuksymab	✓(2, 3)	✓	✓(f, g)	✓(g)
	Tafasitamab	-	-	-	✓
Terapia celowana	Akalabrutynib	-	-	✓✓	
	Zanubrutynib	-	-	✓✓(h)	✓
	Ibrutynib	-	✓	✓	✓
	Idelalizyb	✓(2, a)	-	-	
	Kopanlizyb	✓(2, b)	✓	-	-
	Duwelizyb	✓(2, b)	-	-	-
	Radio(Immuno)terapia	✓(2)	-	-	
Inne	HSCT	✓(2, c)	✓(c)	✓(c)	✓(c)
	Splenektomia	-	✓(d)	-	-
	Aksykabtagen cyloleucel (CAR-T)	-	-	✓(b)	✓

W zestawieniu pominięto schematy dla opornego/nawrotowego chłoniaka z rozlanych komórek B jako możliwej opcji dla opornego/nawrotowego chłoniaka grudkowego, gdyż schematy nie są wykorzystywane u pacjentów z MZL i dotyczą one raczej sytuacji transformacji histologicznej oraz schematy dla terapii podtrzymującej.

✓ – Rekomendowane, ✓✓ – Preferowane; ✓ – Wymieniane (głównie opcje niezarejestrowane); x – Niezalecane

1 – SMZL, 2 – NMZL, 3 – EMZL

\*Kategoria rekomendacji 2a.

a) Dla pacjentów opornych na rytuksymab i leki alkilujące;

b) Dla pacjentów z opornością/nawrotem po ≥2 liniach leczenia;

c) Dla wybranych pacjentów w dobrym stanie ogólnym, z agresywnym nawrotem (zajęcie szpiku kostnego), jako terapia konsolidująca.

d) Dla pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści z terapii rytuksymabem;

e) Niezalecana w przypadku wcześniejszego stosowania bendamustyny;

f) Wyłącznie dla pacjenci starsi lub w gorszym stanie ogólnym, u których chemioimmunoterapia uznana jest za nietolerowaną;

g) W przypadku dłuższej trwającej remisji;

h) Dla pacjentów z opornym/nawrotowym MZL po ≥1 linii leczenia schematem opartym o przeciwciała anti-CD20;

## PODSUMOWANIE

1. U pacjentów nawrotowych lub opornych wybór schematu leczenia jest uzależniony od wielu czynników, do który należą m.in.: wiek, ogólny stan pacjenta, choroby współistniejące, rodzaj poprzedniego leczenia i czas trwania odpowiedzi po jego zastosowaniu.
2. Niezależnie od linii leczenia u pacjentów nawrotowych/opornych rozpoczęcie terapii należy poprzedzić badaniem histologicznym w celu wykluczenia transformacji w agresywnego chłoniaka.

3. Obecnie preferowaną przez zagraniczne wytyczne opcją terapeutyczną dla pacjentów populacji docelowej i zarejestrowaną w tym wskazaniu, jest zanubrutynib.
4. Brak jest ujednoliconego standardu postępowania dla pacjentów z opornym nawrotowym MZL. Wytyczne wskazują na możliwość stosowania chemioimmunoterapii opartej o rytuksymab (m.in. R-COP, R-CHOP, skojarzenie z bendamustyną, fludarabiną, chlorambucylem), immunoterapii (rytuksymab, lenalidomid) oraz inhibitorów BCR, w tym BTKi (zanubrutynib, akalabrutynib, ibrutynib) i PI3Ki (idelalizyb, kopanlizyb, duwelizyb).
5. Inne opcje terapeutyczne (monochemioterapia, radioterapia, splenektomia, CAR-T i HSCT) dedykowane są dla wyselekcjonowanych grup pacjentów.
6. Powtórzenie schematu I linii leczenia w przypadku nawrotu lub oporności jest rekomendowane dla pacjentów z długim czasem remisji (tj. co najmniej 12-24 mies.), natomiast dla pozostałych chorych zalecany jest alternatywny schemat leczenia.



## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

Poniżej przedstawiono podsumowanie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w Polsce dla terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (omówione w Rozdz. 3.) w leczeniu pacjentów z opornym/nawrotowym MZL oraz po uprzedniej terapii anty-CD20. Szczegółowe informacje nt. statusu rejestracyjnego i refundacyjnego dla substancji czynnych, wchodzących w skład poszczególnych schematów terapeutycznych przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.2).

**Obecnie żadna z opcji wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej nie została zarejestrowana u pacjentów z MZL, z wyjątkiem zanubrutynibu.** Ponadto bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, doksorubicyna i winkrystyna zarejestrowane są ogólnych wskazaniach obejmujących chłoniaki nieziarnicze, a prednizon – w chłoniakach.

Spośród opcji terapeutycznych wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej w populacji chorych z opornym/nawrotowym MZL obecnie refundacji podlegają:

- w ramach katalogu chemioterapii: bendamustyna, chlorambucyl, cyklofosfamid, doksorubicyna, fludarabina, winkrystyna, lenalidomid i rytuksymab
- w ramach listy otwartej: prednizon, chlorambucyl, cyklofosfamid (Tabela 11) [40, 41].

Finansowanie powyższych opcji terapeutycznych w ramach katalogu chemioterapii w kodach ICD-10 dla MZL (ICD-10: 83.0, 85.7) nie jest ograniczone dodatkowymi kryteriami, z wyjątkiem bendamustyny (dla pacjentów z opornością na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 mies. od zakończenia leczenia poprzedniej linii) oraz lenalidomidu (wyłącznie w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej). Prednizon w ramach listy otwartej podlega finansowaniu we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (co obejmuje białaczki i chłoniaki) oraz w nowotworach złośliwych. Inne leki wymieniane przez wytyczne nie są obecnie refundowane w warunkach polskich [40, 41].

Oznacza to, że spośród schematów zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej refundacji podlegają: **R-COP, R-CHOP, RFC, rytuksymab+fludarabina, rytuksymab+bendamustyna, rytuksymab +chlorambucyl, rytuksymab+cyklofosfamid, rytuksymab+lenalidomid, rytuksymab w monoterapii, chlorambucyl w monoterapii oraz cyklofosfamid w monoterapii.**

Ponadto w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych finansowana ze środków publicznych jest radioterapia, splenektomia i przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych [42].

Żadna z wymienianych przez wytyczne terapii celowanych nie podlega obecnie standardowej refundacji. Eksperti kliniczni wskazują jednak, iż inhibitory BTK, takie jak akalabrutynib i ibrutynib są finansowane w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) u nielicznego odsetka pacjentów [14]. Potwierdzają to również pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania ibrutynibu w ramach RDTL (zlecenia: 296/2020, 67/2020) [43, 44].

Tabela 11.  
Podsumowanie statusu refundacyjnego leków stosowanych w MZL [40, 41]

Substancja czynna	Wskazanie w MZL na podstawie ChPL	Refundacja w Polsce w MZL (ICD-10: C83.0, C85.7)	Refundowane produkty lecznicze
<b>Immunoterapia</b>			
Lenalidomid	NIE	TAK (C.84.d) <sup>a</sup>	Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Eugia (Aurovitas), Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva, Linorion, Polalid, Revlimid
Obinutuzumab	NIE	NIE	Gazyvaro
Rytuksymab	NIE	TAK (C.51)	MabThera, Riximyo, Ruxience
Tafasitamab	NIE	NIE	-
<b>Chemioterapia</b>			
Bendamustyna	TAK (NHL)	TAK (C.67.) <sup>b</sup>	Bendamustine Accord, Bendamustine Glenmark, Bendamustine Zentiva
Chlorambucyl	TAK (NHL)	TAK (C.8., A – nowotwory złośliwe)	Leukeran
Cyklofosfamid	TAK (NHL)	TAK (C.13., A –nowotwory złośliwe)	Endoxan
Doksorubicyna	TAK (NHL)	TAK (C.20.)	Adriblastina PFS, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicinum Accord
Doksorubicyna liposomalna	NIE	TAK (C.21b.)	Myocet liposomal
Fludarabina	NIE	TAK (C.25.)	Fludara Oral,
Winkrystyna	TAK (NHL)	TAK (C.61.)	Vincristine Teva
<b>Kortykosteroidy</b>			
Prednizon	TAK (chłoniaki)	TAK (A – zarejestrowane wskazania i nowotwory złośliwe)	Encorton
<b>Terapia celowana</b>			
Akalabrutynib	NIE	NIE (RDTL)	-
Zanubrutynib	TAK	NIE	-
Ibrutynib	NIE	NIE (RDTL)	-
Idelalaizyb	NIE	NIE	-
Kopanlizyb	NIE	NIE	-
Duwelizyb	NIE	NIE	-
<b>Inne</b>			
Radioimmunoterapia	-	TAK (KSG)	Radioterapia + rytuksymab

Substancja czynna	Wskazanie w MZL na podstawie ChPL	Refundacja w Polsce w MZL (ICD-10: C83.0, C85.7)	Refundowane produkty lecznicze
HSCT	-	TAK (KSG)	-
Splenektomia (tylko dla SMZL)	-	TAK (KSG)	-
Aksykabtagen cyloleucel (CAR-T)	NIE	NIE	-

A – lista otwarta; C – katalog chemioterapii; NHL – chłoniaki nieziarnicze (*non-Hodgkin lymphoma*); RDTL – Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych. a) Refundacja obejmuje leczenie w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonymi chłoniakami strefy brzeżnej; b) Bendamustyna podlega refundacji w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA, dotyczące finansowania leku Brukinsa®. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działające w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i Kanadzie (CADTH). Do chwili obecnej większość agencji nie oceniła zasadności finansowania produktu leczniczego Brukinsa® w leczeniu opornego/nawrotowego MZL, z wyjątkiem agencji HAS. W toku pozostaje również ocena w brytyjskiej agencji NICE – spodziewana data wydania rekomendacji zaplanowana jest na 17 lipca 2024 r. [45]

Agencja HAS wydała **pozytywną opinię w sprawie zasadności finansowania leku Brukinsa® we wskazaniu obejmującym chorych z MZL uprzednio leczonych co najmniej jedną linią anty-CD20**. Lek został zarekomendowany zarówno do włączenia w wykaz leków stosowanych w ramach lecznictwa szpitalnego, jak i na listę leków refundowanych. Rekomendowany poziom refundacji wyniósł 100% [46].

Pozytywna decyzja refundacyjna została przyznana z uwagi na istotność terapii we wnioskowanej populacji oraz pomimo niepewności związanej z wpływem na zdrowie publiczne oraz brakiem potwierdzenia dodatkowych korzyści klinicznych (ASMR V). W opinii zwrócono bowiem uwagę na ograniczenia związane z brakiem badań porównawczych oraz liczebnością badanej próby, co utrudnia możliwość wnioskowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii. Jednocześnie jednak zaznaczono, iż MZL to rzadka choroba hematologiczna, zagrażająca życiu pacjenta o niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych, a zanubrutynib może być opcją terapeutyczną prowadzącą do wyleczenia [46].

Tabela 12.  
Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania leku Brukinsa® w leczeniu opornego/nawrotowego MZL

AOTMiT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
BR	W toku [45]	BR	BR	BR	PR [46]

BR – brak rekomendacji, PR – pozytywna rekomendacja, NR – negatywna rekomendacja

## 4.3. Proponowany program lekowy

Tabela 13.

Proponowany program lekowy „B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” – kryteria programu lekowego dla zanubrutynibu

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>V. Leczenie chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) (ICD-10: C83.0, C.85.7)</b>		
<p>W ramach części V. programu lekowego, chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) udostępnia się terapię zanubrutynibem w monoterapii, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka strefy brzeżnej, niezależnie od jego podtypu i lokalizacji</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności według ECOG 0-2;</li> <li>4) zastosowanie wcześniej co najmniej I linii leczenia systemowego, w tym co najmniej I linii opartej o przeciwciała anty-CD20;</li> <li>5) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących, stanowiących przeciwwskazanie do terapii, stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</li> <li>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>10) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b> Zalecana dawka zanubrutynibu wynosi 320 mg na dobę. Dawkę dobową można przyjmować raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) albo podzielić na dwie dawki po 160 mg dwa razy na dobę (po dwie kapsułki 80 mg).</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b> Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności nerek i wątroby (stężenie kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, AST, ALT, bilirubina całkowita);</li> <li>3) aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>4) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza;</li> <li>5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA;</li> <li>6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</li> <li>7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</li> </ol> <p>W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w - do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>b) AST, ALT, stężenie bilirubiny całkowitej;</li> <li>c) stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</li> </ol> </li> <li>2) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) EKG;</li> </ol> </li> <li>3) badania wykonywane w trakcie 4. miesiąca leczenia, lub w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) TK lub PET-TK lub NMR lub inne badania obrazowe – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.</li> </ol> </li> </ol> <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. Wykonane badania obrazowe muszą</p>

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>V. Leczenie chorych na chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) (ICD-10: C83.0, C.85.7)</b>		
<p>12) zgoda pacjenta/-ki na stosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w trakcie terapii oraz po zakończeniu leczenia zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>3) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> </ol>		<p>pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego dla indywidualnego pacjenta, spośród: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>b) częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>c) choroba stabilna (SD),</li> <li>d) progresja choroby (PD),</li> <li>e) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>f) przeżycie całkowite (OS);</li> </ol> </li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</li> </ol>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

		Kryterium 1				Kryterium 2				Kryterium 3			
		Kryterium 1				Kryterium 2				Kryterium 3			
		K1	K2	K3	K4	K1	K2	K3	K4	K1	K2	K3	K4
<b>H</b>													
<b>H</b>													

## 6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, jako komparatory dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności należy rozważyć wszystkie refundowane technologie opcjonalne, jakie mogą zostać zastosowane we wnioskowanym wskazaniu [47, 48].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u dorosłych pacjentów z opornym/nawrotowym MZL, u których uprzednio zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 brak jest ujednoczonego standardu postępowania. Wśród opcji możliwych do zastosowania znajdują się immuno(chemio)terapia oparta o rytuksymab (w tym m.in. schematy R-COP/CHOP, z bendamustyną, chlorambucylem, cyklofosfamidem, lenalidomidem), nowe terapie celowane (w tym m.in. inhibitory BTK – akalabrutynib i ibrutynib oraz inhibitory PI3K – idelalizyby, duwelizyby i kopanlizyby), terapia CAR-T, a także radioterapia, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) oraz splenektomia [6, 22, 32, 39].

Spośród opcji wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej obecnie refundacji podlegają: R-COP, R-CHOP, RFC, rytuksymab+fludarabina, rytuksymab+bendamustyna, rytuksymab+chlorambucyl, rytuksymab+cyklofosfamid, rytuksymab+lenalidomid, rytuksymab w monoterapii, chlorambucyl w monoterapii oraz cyklofosfamid w monoterapii. Ponadto w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych finansowane są radioterapia, splenektomia i HSCT [40, 41]. Z uwagi na fakt, iż HSCT jest terapią konsolidującą, przeprowadzaną po uzyskaniu remisji w wyniku terapii indukującej i zarezerwowaną wyłącznie dla wysoce wyselekcjonowanych pacjentów z agresywnym nawrotem w bardzo dobrym stanie ogólnym, nie stanowi on odpowiedniego komparatora dla zanubrutynibu w analizach HTA.

[Redacted content]





## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego

### POPULACJA

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym MZL, u których zastosowano wcześniej co najmniej jedną terapię z wykorzystaniem przeciwciał anti-CD20 i którzy spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego (Rodz. 4.3).

### INTERWENCJA.

Zanubrutynib (Brukinsa®) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

### KOMPARATORY

Standard postępowania (SoC, *standard of care*), definiowany jako zindywidualizowana terapia oparta na rytuksymabie (tj. rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną lub chlorambucylem lub cyklofosfamidem lub lenalidomidem lub schemat R-CHOP lub R-COP) lub ibrutynib w monoterapii lub akalabrutynib w monoterapii.

### PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe związane z:

- przeżyciem wolnym od progresji,
- przeżyciem całkowitym,
- odpowiedzią na leczenie,
- czasem do niepowodzenia leczenia,
- czasem do następnej linii leczenia ukierunkowanej na chłoniak,
- jakością życia,
- bezpieczeństwem.

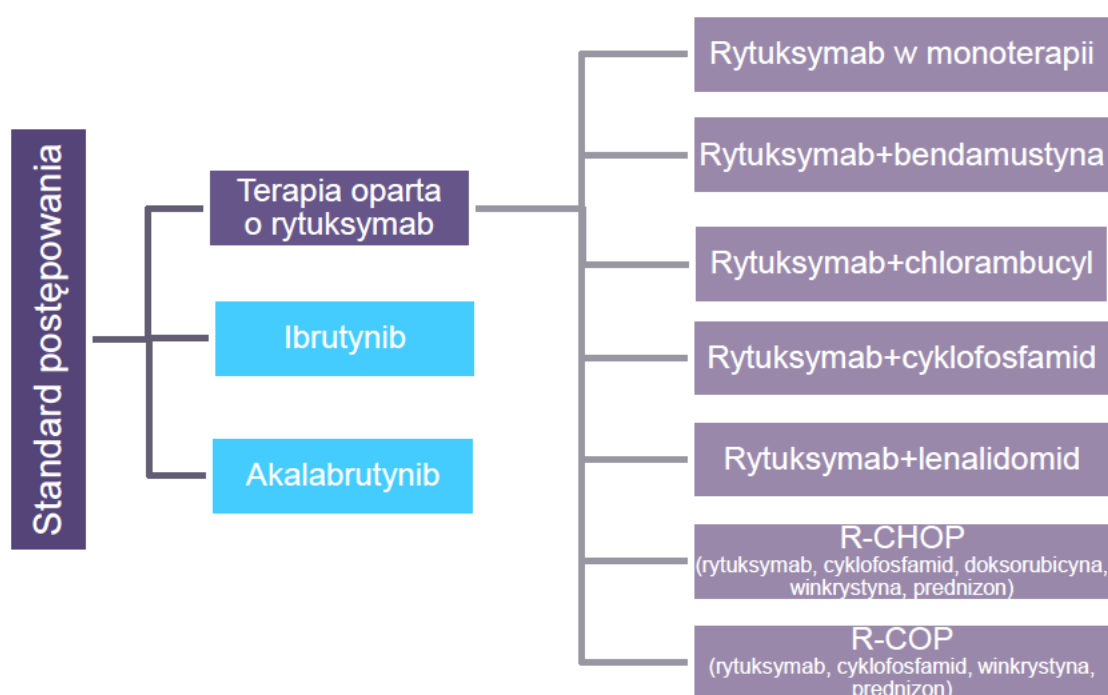
### METODYKA

- Randomizowane badania kliniczne,
- Nierandomizowane badania kliniczne,
- Badania opisujące efektywność rzeczywistą (RWD – *real world data*),
- Przeglądy systematyczne,
- Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

## 8. Charakterystyka ocenianych interwencji

Poniżej przedstawiono charakterystykę ocenianej interwencji (zanubrutynib) oraz substancji czynnych wchodzących w skład schematów terapeutycznych, wchodzących w skład standardu postępowania w Polsce (Rysunek 7).

Rysunek 7.  
Zestawienie schematów terapeutycznych rozważanych jako komparatory



### 8.1. Zanubrutynib

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Środki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona, kod ATC: L01EL03 [8].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Zanubrutynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK), który tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscach aktywnych BTK, co prowadzi do zahamowania aktywności BTK. Kinaza tyrozynowa Brutona jest cząsteczką sygnalizacyjną szlaku receptora antygenowego

limfocytów B i receptorów cytokinowych. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do aktywacji szlaków niezbędnych do proliferacji, migracji, chemotaksji i adhezji ww. komórek [8].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Zanubrutynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem strefy brzeżnej, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20. Ponadto, lek Brukinsa® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, chłoniakiem grudkowym oraz przewlekłą białaczką limfocytową [8].

## DAWKOWANIE

Zalecana całkowita dawka dobową zanubrutynibu wynosi 320 mg. Dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę (cztery kapsułki 80 mg) lub dwa razy na dobę po 160 mg (dwie kapsułki 80 mg). Lek Brukinsa® podawany jest doustnie. Leczenie zanubrutynibem należy kontynuować do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [34].

## PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [8].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem zanubrutynibu zostały przedstawione poniżej (Tabela 15).

Tabela 15.

Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych zanubrutynibem w badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B [8]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zawroty głowy, zasinienie (siłuczenie), krwotoki / krwiaki (krwiomocz), nadciśnienie tętnicze, kaszel, biegunka, zaparcie, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe (bóle stawów, bóle pleców), zmęczenie, zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny.
Często (≥1/100 do <1/10)	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, gorączka neutropeniczna, migotanie i trzepotanie przedsionków, wybroczyny, plamica, krwawy wylew podskórny, krwawienie z nosa, świąd, astenia, obrzęk obwodowy.

## STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Brukinsa® otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 22 listopada 2021 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną metodę leczenia, albo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do stosowania chemioimmunoterapii. Dnia 28 października 2022 r. wskazania leku zostały poszerzone o

**leczenie pacjentów z MZL** [7]. Lek wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [8, 40].

#### STATUS REFUNDACYJNY

Produkt leczniczy Brukinsa® nie podlega finansowaniu w leczeniu MZL. Ze środków publicznych w ramach programu lekowego Brukinsa® jest obecnie finansowany w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma (program lekowy B.146) oraz przewlekłej białaczki limfocytowej (program lekowy B.79.) [41].

#### PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Brukinsa® (BeiGene Ireland Limited) [8].

## 8.2. Rytuksymab

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC02 [49].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, które wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, co uruchamia mechanizmy układu odpornościowego, prowadzące do lizy limfocytów B. Prawdopodobne mechanizmy lizy komórek wskutek działania rytuksymabu obejmują cytotoksyczność zależną od układu dopełniacza oraz komórkową zależną od przeciwciał. W badaniach wykazywano także, iż połączenie rytuksymabu z antygenem CD20 na limfocytach B może prowadzić do programowanej śmierci komórki na drodze apoptozy [49].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rytuksymab nie jest wskazany w leczeniu MZL, natomiast wskazanie leku obejmuje leczenie chłoniaków grudekowych, chłoniaków rozlanymi z dużych komórek B, chłoniakiem/białaczką typu Burkitta oraz chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta. Oprócz powyższego lek rytuksymab wskazany jest w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej, reumatoidalnego zapalenia stawów, ziarniniakowości z zapaleniem naczyń, mikroskopowego zapalenia naczyń i pęcherzycy zwykłej [49].

#### DAWKOWANIE

Ze względu na brak wskazania w MZL, brak jest szczegółowych informacji nt. dawkowania rytuksymabu. W badaniu klinicznym AUGMENT obejmującym populację pacjentów z MZL stosowano

dożylnie wlewy rytuksymabu w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień w 1. cyklu (dzień 1., 8., 15. i 22) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu w cyklach od 2. do 5. W leczeniu skojarzonym z lenalidomidem stosowano ten sam schemat dawkowania rytuksymabu co w monoterapii [50].

## PRZECIWWSKAZANIA

Przeciwwskazaniem do stosowania MabThera® jest nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz czynne, ciężkie zakażenia, a także stan silnie obniżonej odporności [49].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem rytuksymabu zostały przedstawione poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.  
Polekowe bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera® [49]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenia bakteryjne i wirusowe, zapalenie oskrzeli, neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia, związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy, nudności, świąd, wysypka, łysienie, gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy, obniżony poziom IgG
Często (≥1/100 do <1/10)	Posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość plastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parastezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, szumy uszne, ból ucha, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jądłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa

## STATUS REJESTRACYJNY

Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających rytuksymab przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17) [49, 51].

## STATUS REFUNDACYJNY

Obecnie finansowaniu w MZL Polsce podlegają produkty lecznicze: MabThera®, Riximyo® oraz Ruxience® w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.51) [41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

Preparaty zawierające rytuksymab dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.  
Produkty lecznicze z substancją czynną rytuksymab [40, 52]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Przedłużenie pozwolenia
Blitzima®	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	13.07.2017	25.04.2022
MabThera®	Roche Registration GmbH	02.06.1998	02.05.2008
Rixathon®	Sandoz GmbH	15.06.2017	24.02.2022
Riximyo®	Sandoz GmbH	15.06.2017	16.02.2022
Ruxience®	Pfizer Europe MA EEIG	01.04.2020	-
Truxima®	Celltrion Healthcare Hungary Kft.	17.02.2017	15.11.2021

## 8.3. Bendamustyna

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC [53].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Działanie cytobójcze i przeciwnowotworowe bendamustyny opiera się na tworzeniu wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji prowadząc do zaburzenia czynności macierzy, syntezy i naprawy DNA [53].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Bendamustyna nie posiada wskazania w leczeniu MZL, natomiast jest wskazana w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Inne wskazania rejestracyjne bendamustyny obejmują przewlekłą białaczkę limfocytową oraz szpiczaka mnogiego [53].

### DAWKOWANIE

Zalecane dawkowanie w chłoniakach nieziarniczych o powolnym przebiegu to 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1. i 2.; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy [53].

### PRZECIWSKAZANIA

Przeciwwskazania do stosowania bendamustyny obejmują: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią, ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl), żółtaczkę, ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi (zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/μl (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/μl), poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed

rozpoczęciem leczenia, zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią, szczepienie przeciw żółtej febrze [53].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem bendamustyny zostały przedstawione poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.  
Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną [53]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenia NOK, w tym zakażenia oportunistyczne, leukopenia NOK, trombocytopenia, limfopenia, ból głowy, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka, małe stężenie hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika.
Często (≥1/100 do <1/10)	Zespół rozpadu guza, krwotok, niedokrwistość, neutropenia, reakcje nadwrażliwości NOK, bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia czynności serca tj. palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności płuc, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej, łysienie, zaburzenia skórne NOK, pokrzywka, zanik miesiączki, ból, dreszcze, odwodnienie, jadłowstręt, zwiększenie aktywności AspAT/AlAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia.

NOK – nieopisane w innej kategorii

## STATUS REJESTRACYJNY

Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających bendamustynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 19) [40, 51, 53].

## STATUS REFUNDACYJNY

Obecnie finansowaniu w MZL Polsce podlegają produkty lecznicze: Bendamustine Accord®, Bendamustine Glenmark® oraz Bendamustine Zentiva® w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.67) [41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

Preparaty zawierające bendamustynę dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej w tabeli poniżej (Tabela 19)

Tabela 19.  
Preparaty z bendamustyną dostępne w Polsce [40, 41, 51]

Podmiot odpowiedzialny	Produkt leczniczy	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia dopuszczenia do obrotu
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Polska	Bendamustine Accord®	5.11.2014	Bezterminowo
Zentiva k.s., Dolní Měcholupy, Czechy	Bendamustine Zentiva®	17.03.2016	Bezterminowo
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechy	Bendamustine Glenmark®	20.11.2015	10.09.2020



Podmiot odpowiedzialny	Produkt leczniczy	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia dopuszczenia do obrotu
Eugia Pharma Ltd., Malta	Bendamustine Eugia®	16.11.2022	-
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o., Polska	Bendamustine Kabi®	07.10.2016	Bezterminowo
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Niemcy	Bendamustyna medac®	04.10.2016	Bezterminowo

## 8.4. Chlorambucyl

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego, kod ATC: L01AA02 [54].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Chlorambucyl działa jako dwufunkcyjny środek alkilujący, który zaburza replikację DNA oraz indukuje apoptozę komórek poprzez akumulację cytozolowego p53 i następnie aktywację promotora apoptozy Bax [54].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Chlorambucyl nie jest wskazany w leczeniu MZL, natomiast jego wskazanie obejmuje leczenie niektórych postaci złośliwych chłoniaków nieziarnicznych. Oprócz powyższego chlorambucyl jest wskazany w leczeniu choroby Hodgkina, przewlekłej białaczki limfocytowej oraz makroglobulinemii Waldenströma [54].

### DAWKOWANIE

W chłoniakach nieziarnicznych zalecana początkowa dawka chlorambucylu w monoterapii wynosi zwykle od 0,1 do 0,2 mg/kg mc. na dobę, stosuje się przez pierwsze 4-8 tygodni, po czym leczenie podtrzymujące prowadzi się albo stosując zmniejszone dawki dobowe, albo leczenie cykliczne [54].

### PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [54].

### DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W przypadku chlorambucylu dane dotyczące występowania działań niepożądanych w populacji z MZL są niedostępne, natomiast w ogólnej populacji stosujących chlorambucyl odnotowano:

- **bardzo często ( $\geq 1/10$ ):** leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, pancytopenia, mielosupresja,
- **często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ):** ostre, wtórne nowotwory hematologiczne (zwłaszcza białaczka i zespół mielodysplastyczny), szczególnie po długotrwałym leczeniu, niedokrwistość, drgawki u dzieci z zespołem nerczycowym, zaburzenie żołądkowo-jelitowe [54].

#### STATUS REJESTRACYJNY I REFUNDACYJNY

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Leukeran® wydano w Polsce 25 marca 1977 r., które ostatnio przedłużono 05 marca 2008 r. Lek ten wydawany jest z przepisu lekarza (Rp) [51, 54].

#### STATUS REFUNDACYJNY

Leukeran® jest refundowany w MZL w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik WLR C.8.) oraz listy otwartej (WLR) w nowotworach złośliwych [41].

#### PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Leukeran® (Aspen Pharma Trading Ltd., Irlandia) [51].

## 8.5. Cyklofosfamid

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa terapeutyczna w kodzie ATC; L 01 AA 01 [55].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Cyklofosfamid jest substancją czynną z grupy oksazafosforyn, chemicznie spokrewnioną z iperytem azotowym. Cyklofosfamid ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamidu, a jego działanie cytotoksyczne polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym opóźnia przejście przez fazę G2, ponadto działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu jest specyficzne dla samego cyklu komórkowego [55].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Cyklofosfamid nie jest wskazany w leczeniu MZL, jest natomiast wskazany w chłoniakach złośliwych, w tym chłoniakach nieziarniczych. Ponadto wskazania cyklofosfamidu obejmują: białaczki, złośliwe

guzy lite z/bez przerzutów oraz w leczenie kondycjonującym, które poprzedza allogeniczny przeszczep szpiku [55].

## DAWKOWANIE

Dawkowanie cyklofosfamidu należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia [55]. W badaniu PLRG4 pacjenci z MZL leczeni schematem R-CVP i R-CHOP otrzymywali cyklofosfamid w dawce 750 mg/m<sup>2</sup>, dożylnie w dniu 1. co 21 dni (1 cykl). Maksymalnie stosowano 8 cykli leczenia [56].

## PRZECIWWSKAZANIA

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na cyklofosfamid, jego metabolity lub na jakikolwiek inny składnik leku, z obturacją odpływu moczu, w okresie ciąży i okresie karmienia piersią [55].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Dane dotyczące występowania działań niepożądanych w populacji pacjentów z MZL są niedostępne, natomiast u pacjentów stosujących Endoxan® odnotowano:

- **bardzo często (≥ 1/10):** zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenię, neutropenię, immunosupresję, nudności, wymioty, łysienie, zapalenie pęcherza, krwinkomocz, gorączkę,
- **często (≥ 1/100 do <1/10):** gorączkę neutropeniczną, zakażenia, krwotoczne zapalenie pęcherza, krew w moczu, dreszcze, stany astenii, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie, zapalenia błony śluzowej [55].

## STATUS REJESTRACYJNY

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Endoxan® na terenie Polski wydano 1 września 1993 r. a ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 18.12.2013 r. Preparat Endoxan® wydawany jest z przepisu lekarza (Rp). Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Cyclophosphamide Accord® na terenie Polski wydano 08.12.2021 r. Lek wydawany jest w lecznictwie zamkniętym (Lz) [51, 55].

## STATUS REFUNDACYJNY

Jednym produktem leczniczym refundowanym w MZL w Polsce zawierającym cyklofosfamid jest Endoxan® (WLR C.13.) oraz w ramach listy otwartej (WLR A) w nowotworach złośliwych [41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Endoxan® (Baxter Polska Sp. z o.o., Polska)
- Cyclophosphamide Accord® (Accord Healthcare Polska Sp. z o. o., Polska) [51].

## 8.6. Lenalidomid

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04 [57]

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych, zwiększa odporność zależną od komórek T i Natural Killer (NK). Działa poprzez bezpośrednie wiązanie do cereblonu, który wchodzi w skład kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych, co prowadzi do ich ubikwitynacji i degradacji. Skutkuje to działaniem immunomodulującym i bezpośrednią cytotoksycznością. Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał w przypadku chłoniaka grudekowego [57].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Lenalidomid nie jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z MZL. wskazania do stosowania lenalidomid obejmują leczenie chłoniaków z komórek płaszczka, chłoniaków grudekowych (stopnia I-IIIa), zespołów mielodysplastycznych oraz szpiczaka mnogiego [57].

### DAWKOWANIE

Ze względu na brak wskazania, w ChPL nie określono zalecanego schematu dawkowania. W badaniu klinicznym AUGMENT lenalidomid stosowano w populacji pacjentów z MZL w skojarzeniu z rytuksymabem. Lenalidomid był podawany w dawce 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. w cyklu 28-dniowym przez 12 cykli [50].

### PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, u kobiet ciężarnych i mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży [57].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem zostały przedstawione poniżej (Tabela 20).

Tabela 20.  
Działania niepożądane częste i bardzo częste u pacjentów leczonych lenalidomidem i rytuksymabem w terapii skojarzonej [57]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, limfopenia, zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, ból brzucha, biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność, wysypka, świąd, skurcze mięśni, ból pleców, ból stawów, gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej
Często (≥1/100 do <1/10)	Zapalenie płuc, grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego, rak płaskonabłonkowy skóry, hipofosfatemia, odwodnienie, depresja, bezsenność, czuciowa neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku, niedociśnienie tętnicze, ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu, ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, sucha skóra, poty nocne, rumień, ból kończyny, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi, złe samopoczucie dreszcze, zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi.

## STATUS REJESTRACYJNY

Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających lenalidomid przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21) [40, 41, 57].

## STATUS REFUNDACYJNY

W leczeniu MZL w Polsce refundowane są następujące produkty zawierające lenalidomid: Kleder, Lenalidomide Accord, Lenalidomide Eugia (Aurovitas), Lenalidomide Glenmark, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Krka, Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan, Lenalidomide Pharmascience, Lenalidomide Sandoz, Lenalidomide Teva, Lenalidomide Zentiva, Linorion, Polalid, Revlimid. Wszystkie produkty podlegają refundacji w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.84d) [40, 41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

Preparaty zawierające lenalidomid dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

Tabela 21.  
Preparaty zawierające lenalidomid dostępne w Polsce [40, 41, 52]

Podmiot odpowiedzialny	Produkt leczniczy	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia dopuszczenia do obrotu
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlandia	Revlimid®	14.06.2007	16.02.2017
Eugia Phatma Ltd., Malta	Lenalidomide Eugia®	16.12.2021	-
Stada Arzneimittel AG, Niemcy	Kleder®	30.09.2021	-

Podmiot odpowiedzialny	Produkt leczniczy	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia dopuszczenia do obrotu
Mylan Ireland Limited, Irlandia	Lenalidomide Mylan®	18.12.2020	-
KRKA, d.d., Novo mesto, Słowenia	Lenalidomide Krka®	11.02.2021	-
Sandoz GmbH, Austria	Lenalidomide Sandoz®	25.01.2019	-
Medical Valley Invest AB, Szwecja	Lenalidomide Medical Valley®	16.12.2021	-
Teva B.V., Holandia	Lenalidomide Teva®	30.11.2021	-
Accord Healthcare S.L.U, Hiszpania	Lenalidomide Accord®	20.09.2018	-
Orion Corporation, Finlandia	Linorion®	06.08.2021	-
Zentiva k.s., Dolní Měcholupy, Czechy	Lenalidomide Zentiva®	05.02.2021	07.03.2023
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A, Polska	Polalid®	11.04.2022	-
Glenmark Pharmaceuticals s.r.o, Czechy	Lenalidomide Glenmark®	15.07.2021	-
AS GRINDEKS, Łotwa	Lenalidomide Grindeks®	13.03.2020	-
Pharmascience International Limited, Cypr	Lenalidomide Pharmascience®	12.05.2021	-
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Lenalidomide Fresenius Kabi	30.11.2021	-
G.L. Pharma GmbH	Lenalidomide G.I.	09.07.2021	-
Gedeon Richter Plc.	Lenalidomide Gedeon Richter	07.04.2022	-

## 8.7. Doksorubicyna

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Antracykliny i substancje pochodne, kod ATC: L01DB01 [58].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Mechanizm działania doksorubicyny nie został dotychczas całkowicie poznany. Uważa się, że działanie przeciwnowotworowe chlorowodoru doksorubicyny odbywa się dzięki zdolności wbudowania w DNA, hamowania enzymu topoizomerazy II, jak również przez tworzenie reaktywnych postaci tlenu. Powyższe mechanizmy wywierają negatywny wpływ na syntezę DNA, ponieważ wbudowanie cząsteczki doksorubicyny do DNA hamuje działanie polimeraz RNA i DNA przez co zaburza zdolność rozpoznawania zasad i specyficzności ich sekwencji [58].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Dokсорubicyna nie jest wskazana w leczeniu MZL, jest natomiast wskazana w leczeniu chorób nowotworowych, w tym chłoniaków nieziarnicznych. Pozostałe wskazania obejmują leczenie: drobnokomórkowego raka płuca, raka piersi, zaawansowanego raka jajnika, raka pęcherza moczowego, kostniakomięsa, zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich u dorosłych, mięsaka Ewinga, choroby Hodgkina, ostrej białaczki limfatycznej i szpikowej, zaawansowanego szpiczaka mnogiego, zaawansowanego lub nawrotowego raka trzonu macicy, guza Wilmsa, zaawansowanego raka brodawczakowatego i (lub) pęcherzykowatego tarczycy, raka anaplastycznego tarczycy i zaawansowanego nerwiaka niedojrzałego [58].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawka jest zazwyczaj obliczana na podstawie powierzchni ciała ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Na tej podstawie, w przypadku stosowania dokсорubicyny w monoterapii, zalecana dawka wynosi  $60\text{-}75 \text{ mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała (pc.), co trzy tygodnie. W przypadku podawania dokсорubicyny jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności, takimi jak duże dawki dożylnego cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takimi jak daunorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna, dawkowanie dokсорubicyny należy zmniejszyć do  $30\text{-}60 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc., co 3-4 tygodnie. U pacjentów, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki leku (np. w przypadku immunosupresji, podeszłego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi  $15\text{-}20 \text{ mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała na tydzień [58].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponadto, w przypadku podania dożylnego przeciwwskazaniem jest również: nadwrażliwość na antracenediony lub inne antracykliny, wyraźne przedłużenie zahamowania czynności szpiku kostnego, ciężkie zapalenie jamy ustnej, uprzednie leczenie maksymalnymi dawkami skumulowanymi dokсорubicyny i (lub) innymi antracyclinami i antracenedionami, zakażenia ogólne, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie arytmie, niewydolność serca, przeżyty zawał mięśnia sercowego, ostra zapalna choroba serca, zwiększona skłonność do krwawień, karmienie piersią [58].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Dane dotyczące odnotowanych działań niepożądanych w populacji chorych z MZL w trakcie leczenia dokсорubicyną są niedostępne. Dla dokсорubicyny nie sklasyfikowano bardzo częstych ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych, natomiast często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) występujące działania to: sepsa, posocznica, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia i neutropenia, jadłowstręt, kardiomiopatia, nudności, wymioty, biegunka, zapalenie błony śluzowej / jamy ustnej, łysienie oraz reakcje miejscowe przy leczeniu dopęcherzowym [58].

## STATUS REJESTRACYJNY

Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających doksorubicynę przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22) [51, 58].

## STATUS REFUNDACYJNY

W leczeniu MZL w Polsce refundowane są następujące produkty zawierające doksorubicynę: Adriblastina PFS, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicinum Accord. Wszystkie produkty podlegają refundacji w ramach katalogu chemioterapii (WLR C.20). Ponadto dla wybranych pacjentów z dodatkowymi obciążeniami dostępna jest formuacja liposomowa doksorubicyny – Myocet liposomal (WLR C.21b) [40, 41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

Preparaty zawierające lenalidomid dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22)

Tabela 22.  
Preparaty zawierające doksorubicynę dostępne na terenie Polski [40, 41, 51]

Podmiot odpowiedzialny	Produkt leczniczy	Data pierwszego dopuszczenia do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia dopuszczenia do obrotu
<b>Dokсорubicyna</b>			
Accord Healthcare Polska Sp. z o.o., Polska	Doxorubicinum Accord®	11.03.2011	Bezterminowo
Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Austria	Doxorubicin-Ebewe®	20.07.1999	Bezterminowo
Pfizer Europe MA EEIG, Belgia	Adriblastina PFS®	20.12.1999	Bezterminowo
<b>Dokсорubicyna liposomowa</b>			
Teva B.V.	Myocet liposomal	13.07.2000	02.07.2010
Baxter Holding B.V.	Caelyx pegylated liposomal	21.06.1996	19.05.2006
Accord Healthcare S.L.U	Zolsketil pegylated liposomal	31.05.2022	-
YES Pharmaceutical Development Services GmbH	Celdoxome pegylated liposomal	15.09.2022	-

## 8.8. Winkrystyna

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego, kod ATC: L01C A02 [59].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Winkrystyna poprzez wiązanie się z białkiem tworzącym mikrotubule powoduje zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, zapobiega polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania



mikrotubul oraz pobudza depolimeryzację istniejących mikrotubul. Winkrystyna może również wpływać na inne systemy komórkowe tj.: synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosyntezę lipidów, kalmodulino-zależną Ca<sup>2+</sup> ATP-azę [59].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Winkrystyna nie jest wskazany w leczeniu MZL. Wskazania do stosowania winkrystyny obejmują leczenie chłoniaków złośliwych, w tym chłoniaków nieziarnicznych, ostrej białaczki limfocytowej, szpiczaka mnogiego, mięsaka Ewinga, guza Wilmsa, płodowego mięśniakomięsaka prążkowanokomórkowego, pierwotnych guzów neuroektodermalnych, siatkówczaka i idiopatycznej plamicy małopłytkowej [59].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

U dorosłych pacjentów niezależnie od jednostki chorobowej winkrystynę podaje się zazwyczaj w dawce 1,4 mg/m<sup>2</sup> (maksymalnie 2 mg) przy zachowaniu szczególnej ostrożności podczas podawania oraz obliczania dawki, gdyż przedawkowanie może prowadzić nawet do zgonu. Winkrystynę należy podawać w formie wlewu dożylnego lub poprzez szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 min w ciągłym wlewie [59].

## PRZECIWWSKAZANIA

Winkrystyna jest przeciwwskazana u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, zaparciami lub zagrażającą niedrożnością jelita, szczególnie u dzieci oraz przy radioterapii obejmującej wątrobę [59].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Poniżej w przedstawiono częste i bardzo częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych winkrystyną (Tabela 23).

Tabela 23.  
Bardzo częste oraz częste działania niepożądane występujące w trakcie leczenia winkrystyną [59]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Łysienie.
Często (≥1/100 do <1/10)	Przemijająca trombocytoza, nagłe wystąpienie duszności i skurczu oskrzeli o ciężkim przebiegu i zagrażającym życiu, neuropatia obwodowa (postać mieszana ruchowo-czuciowa), porażenie nerwu czaszkowego, osłabienie mięśni krtani, osłabienie mięśni zewnątrzgałkowych, przemijająca ślepota korowa, toksyczność autonomicznego i ośrodkowego układu nerwowego, podwójne widzenie, atrofia oczna, ciężki skurcz oskrzeli i duszności, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, azoospermia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

## STATUS REJESTRACYJNY

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Vincristine Teva® w Polsce wydano 5.11.2008 r., a ostatniego przedłużenia ww. pozwolenia dokonano 20.03.2013 r. Lek wydawany z przepisu lekarza (Rp) [51, 59].

## STATUS REFUNDACYJNY I

W Polsce jedynym refundowanym preparatem z winkrystyną w ramach katalogu chemioterapii jest Vincristine Teva® (załącznik C.61. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wskazań objętych refundacją) [41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Vincristine Teva® (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o., Polska) [51].

## 8.9. Prednizon

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Glikokortykosteroidy, kod ATC: H02 AB 07 [60].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Prednizon jest związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, który wykazuje silne działanie przeciwzapalne. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Ponadto, hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Zmniejsza rozszerzalność i przepuszczalność naczyń włosowatych, zmniejsza przyleganie leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Substancja czynna prednizon nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy. Oprócz powyższych prednizon wykazuje również szereg innych działań [60].

### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Prednizon nie jest wskazany w leczeniu MZL, natomiast wskazania rejestracyjne prednizonu obejmują ogólnie białaczki i chłoniaki. Szczegółowe wskazania dotyczące produktu leczniczego Encorton® przedstawiono poniżej (Tabela 24) [60].

Tabela 24.

Wskazania do stosowania leku Encorton® zawierającego substancję czynną prednizon [60]

Wskazanie do stosowania	Jednostki chorobowe
Choroby nowotworowe	Białaczki i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci, zespół nerczycowy.
Choroby układu endokrynnego	Niewydolność kory nadnerczy pierwotna (choroba Addisona) i wtórna, wrodzona hiperplazja nadnerczy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, zapalenie tarczycy (nieropne).
Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, oporne na inne metody leczenia	Kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa.
Kolagenozy (w okresie zaostrzenia / jako leczenie podtrzymujące)	Ostre zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy.
Choroby skóry i błon śluzowych	Złuszczające zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy, ziarniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczyca.
Choroby przewodu pokarmowego (w okresach zaostrzenia)	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna.
Choroby układu krwiotwórczego	Niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonokrwińskiego, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych.
Choroby neurologiczne	Stwardnienie rozsiane w okresach zaostrzenia.
Choroby oka (ciężkie, ostre i przewlekłe procesy alergiczne i zapalne)	Zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyńówki i siatkówki, rozlane zapalenie błony naczyniowej i tylnego odcinka oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyńówki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki niezwiązane z wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym, alergiczne owrzodzenie brzeżne rogówki.
Choroby układu oddechowego	Beryloza, zespół Löfflera, zachyłkowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, piorunująca lub rozsiana gruźlica płuc z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym, astma oskrzelowa.
Choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia)	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów w przypadkach opornych na inne metody leczenia.
Inne stany zapalne układu kostno-stawowego	Ostre i podostre zapalenie kaletki, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre i nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów, zapalenie nadkłykcia.
Inne	Gruźlicze zapalenie opon mózgowych z blokiem podpajęczynówkowym z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym, włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Dawkę prednizonu należy ustalać indywidualnie, zależnie od jednostki chorobowej oraz odpowiedzi na leczenie. U dorosłych i młodzieży zazwyczaj stosowane dawki to od 5 mg do 60 mg na dobę jednorazowo lub w dawkach podzielonych do maksymalnie 250 mg na dobę. Po uzyskaniu efekty leczenia wskazane jest stopniowe zmniejszenie dawki do najmniejszej skutecznej. W badaniu PLRG4 pacjenci z MZL leczeni schematem R-CVP otrzymywali prednizon w dawce 40 mg/m<sup>2</sup> doustnie w dniach 1-5 co 21 dni (1 cykl). Pacjentom z MZL, którzy zostali włączeni do schematu R-CHOP prednizon podawano w dawce 100 mg doustnie w dniach 1-5 co 21 dni, aż do uzyskania całkowitej remisji i dodatkowo przez 2 cykle (maksymalnie 8 cykli leczenia) [56, 60].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą oraz układowe zakażenia grzybicze [60].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Krótkotrwałe stosowanie prednizonu wyjątkowo prowadzi do wystąpienia działań niepożądanych. U pacjentów leczonych prednizonem długotrwałe częstość wystąpienia działań niepożądanych jest nieznana [60].

## STATUS REJESTRACYJNY

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Polsce leku Encorton® wydano 28.08.1990 r., a ostatniego przedłużenia dokonano 23.12.2013 r. Produkt Esotkaleno® został dopuszczony do obrotu w Polsce 30 stycznia 2024 r. Leki wydawane są z przepisu lekarza (Rp) [51].

## STATUS REFUNDACYJNY

Jedynym refundowany lekiem w Polsce zawierającym substancję czynną prednizon jest produkt leczniczy Encorton®. Lek Encorton® jest obecnie refundowany w ramach wykazu otwartego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (obejmuje białaczki i chłoniaki) oraz nowotwory złośliwe [40, 41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Encorton® (Adamed Pharma S.A., Polska)
- Esotkaleno® (STADA Arzneimittel AG) [40, 51].

## 8.10. Ibrutynib

### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EL01 [61].

### MECHANIZM DZIAŁANIA

Ibrutynib jest silnym inhibitorem BTK, który tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK prowadząc do zahamowania jej aktywności enzymatycznej. Badania niekliniczne wykazały, że ibrutynib hamuje złośliwą proliferację i przeżycie komórek B *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro* [61].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Ibrutynib (Imbruvica®) nie jest wskazany w leczeniu MZL. Produkt leczniczy Imbruvica® wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczą, w monoterapii lub terapii skojarzonej u dorosłych z przewlekłą białaczką limfocytową, a także z makroglobulinemią Waldenströma [61].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

W badaniu PCYC-1121 u pacjentów z MZL stosowano dawkę 560 mg raz na dobę do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Ibrutynib podawany jest doustnie [62].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, a także stosownie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego [61].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste działania niepożądane związane ze stosowaniem ibrutynibu zostały przedstawione poniżej (Tabela 25).

Tabela 25.

Działania niepożądane (bardzo częste i częste) stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi stosującymi Imbruvica® [61]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie skóry, neutropenia, trombocytopenia, limfocytoza, zawroty głowy, ból głowy, krwotok, siniaczenie, nadciśnienie, biegunka, wymioty, zapalenie jamy ustnej, nudności, zaparcia, dyspepsja, wysypka, ból stawów, skurcze mięśniowe, ból mięśniowo-szkieletowy, gorączka, obrzęk obwodowy, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.
Często (≥1/100 do <1/10)	Posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, rak skóry niebędący czerniakiem, rak podstawnokomórkowy, rak kolczystokomórkowy, neutropenia z gorączką, leukocytoza, śródmiąższowa choroba płuc, hiperurykemia, neuropatia obwodowa, niewyraźne widzenie, niewydolność serca, migotanie przedsionków, krwawienie z nosa, wybroczyny, pokrzywka, rumień, łamliwość paznokci, ostre uszkodzenie nerek.

## STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Imbruvica® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 21.10.2014 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dokonano 25.06.2019 r. Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego zastosowania (Rpz) [40, 61].

## STATUS REFUNDACYJNY

Ibrutynib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu MZL w regularnej refundacji, natomiast uzyskał pozytywną opinię AOTMiT na finansowanie w ramach RDTL [40]. Obecnie lek

Imbruvica® jest finansowany w zakresie wskazanym przez program lekowy B.12.FM. – „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) oraz B.79 – „Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1), który uwzględnia chorych na MCL (ICD-10: C85.7) [41].

#### **PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)**

- Imbruvica® (Janssen-Cilag International NV, Belgium) [61].

## **8.11. Akalabrutynib**

#### **GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA**

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01 EL02 [63].

#### **MECHANIZM DZIAŁANIA**

Akalabrutynib jest selektywnym inhibitorem BTK, która jest cząsteczką sygnałową receptora antygenu limfocyta B i szlaków receptora cytokiny. W limfocytach B sygnalizacja BTK prowadzi do proliferacji limfocytów B, warunkuje ich przeżycie oraz jest niezbędna dla adhezji komórkowej, transportu komórkowego i chemotaksji. Akalabrutynib i jego aktywny metabolit (ACP-5862) tworzą wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową w miejscu aktywnym BTK, prowadząc do nieodwracalnej dezaktywacji BTK przy minimalnych interakcjach poza docelowym miejscem działania [63].

#### **WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Lek Calquence® nie jest wskazany w leczeniu MZL. Produkt leczniczy Calquence® jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej [63].

#### **DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA**

W badaniu ACE-LY-003 pacjenci z MZL otrzymywali akalabrutynib w monoterapii, doustnie, dwa razy dziennie, w dawce 100 mg do czasu progresji choroby bądź wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności [64].

#### **PRZECIWSKAZANIA**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [63].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Działania niepożądane odnotowane u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi leczonymi Calquence® przedstawiono poniżej (Tabela 26).

Tabela 26.  
Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych akalabrutynibem w monoterapii [63]

Częstość występowania	Działania niepożądane
<b>Bardzo często (&gt;1/10)</b>	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, drugi pierwotny nowotwór złośliwy, neutropenia, niedokrwistość, ból głowy, zawroty głowy, wylewy podskórne, w tym siłuczenie i wybroczyny punktowe, krwotok / krwiak, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, ból brzucha, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, uczucie zmęczenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi.
<b>Często (≥1/100 do &lt;1/10)</b>	Zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie oskrzeli, zakażenie wirusem opryszczki, nowotwór złośliwy skóry inny niż czerniak, nowotwory wtórne pierwotne z wyłączeniem nieczerniakowego nowotworu skóry, małopłytkowość, migotanie / trzepotanie przedsionków, wybroczyny, krwotok śródczaszkowy, astenia.

## STATUS REJESTRACYJNY

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Calquence® na terenie Unii Europejskiej wydano 5.11.2020 r. Lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Rpz) [51, 63].

## STATUS REFUNDACYJNY

Obecnie akalabrutynib nie podlega finansowaniu ze środków publicznych w leczeniu MZL. Jest natomiast refundowany w ramach programu lekowego dla leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (B.79) [41].

## PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE (PODMIOT ODPOWIEDZIALNY)

- Calquence® (AstraZeneca AB, Szwecja) [51].

## 9. Bibliografia

1. Kalinka E. (2020). Zalecenia PTOK - chłoniaki strefy brzeżnej. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.7.Chloniaki\\_strefy\\_brzeznej\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.7.Chloniaki_strefy_brzeznej_200520.pdf) (31.8.2023).
2. Cerhan JR, Habermann TM. (2021) Epidemiology of marginal zone lymphoma. *Ann Lymphoma* 5:1–1.
3. Szumera-Ciećkiewicz A, Wojciehowska U, Didkowska J, i in. (2020) Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation. *Sci Rep* 10(14610):.
4. Cheah CY et al. (2022) Marginal zone lymphoma: present status and future perspectives. *haematol* 107(1):35–43.
5. Zinzani PL, Mauro FR, Tedeschi A, i in. (2023) Unmet clinical needs in the use of zanubrutinib in malignant lymphomas (Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma and mantle cell lymphoma): A consensus-based position paper from an ad hoc expert panel. *Hematological Oncology* 41(5):795–808.
6. Zucca E et al. (2020) Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 31(1):17–29.
7. EMA. Brukinsa. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/brukinsa-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/brukinsa-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf).
8. ChPL Brukinsa (INN-zanubrutinib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_pl.pdf) (25.8.2023).
9. EMA. (2022) Brukinsa. Assessment report. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0002-epar-assessment-report-variation\\_.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/brukinsa-h-c-004978-ii-0002-epar-assessment-report-variation_.pdf) (11.9.2023).
10. EMA. Brukinsa. Zanubrutinib. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>.
11. AJMC Staff. (2021) FDA Gives Zanubrutinib Priority Review for Marginal Zone Lymphoma. Dostęp: <https://www.ajmc.com/view/fda-gives-zanubrutinib-priority-review-for-marginal-zone-lymphoma>.
12. FDA. (2021) FDA grants accelerated approval to zanubrutinib for marginal zone lymphoma. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-zanubrutinib-marginal-zone-lymphoma>.
13. [Redacted]
14. [Redacted]
15. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, i in. (2022) The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36(7):1720–1748.
16. Smith A, Crouch S, Lax S, i in. (2015) Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 112(9):1575–1584.
17. [Redacted]
18. Bertoni F, Rossi D, Zucca E. (2018) Recent advances in understanding the biology of marginal zone lymphoma. *F1000Res* 7:406.
19. Schreuder MI, Van Den Brand M, Hebeda KM, i in. (2017) Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *J Hematopathol* 10(3–4):91–107.
20. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (MALT) - symptoms, treatment and support. Dostęp: <https://withoutaribbon.org/extranodal-marginal-zone-b-cell-lymphoma-malt-symptoms-treatment-support/>.
21. Lech-Marańda E (2020). Zalecenia POTK - chłoniak grudkowy. PTOK Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.11.%20Chloniak\\_grudkowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf) (4.9.2023).
22. Lech-Marańda E, Warzocha K. (2020) Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostęp: [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.3.Ocena\\_stopnia\\_zaawansowania\\_i\\_odpowiedzi\\_na\\_leczenie\\_u\\_chorych\\_na\\_ch%C5%82oniaka\\_Hodgkina\\_i\\_ch%C5%82oniaki\\_nie-Hodgkin\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaawansowania_i_odpowiedzi_na_leczenie_u_chorych_na_ch%C5%82oniaka_Hodgkina_i_ch%C5%82oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf).
23. Merli M, Arcaini L. (2022) Management of marginal zone lymphomas. *Hematology* 2022(1):676–687.
24. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, i in. (2017) A MALT lymphoma prognostic index. *Blood* 130(12):1409–1417.



25. Vaughn JL, Pinheiro LC, Epperla N. (2020) Impact of Primary Site and Era of Diagnosis on Mortality in Patients with Extranodal Marginal Zone Lymphoma in the United States: A Population-Based Study. *Blood* 136(Supplement 1):44–44.
26. Epperla N, Li R, Torka P, i in. (2022) Early Relapse within 24 Months after Frontline Systemic Therapy (POD24) Is Associated with Worse Survival in Patients with Marginal Zone Lymphoma: A US Multisite Study. *Blood* 140(Supplement 1):1926–1928.
27. Luminari S, Merli M, Rattotti S, i in. (2019) Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study. *Blood* 134(10):798–801.
28. Alderuccio JP, Zhao W, Desai A, i in. (2018) Risk Factors for Transformation to Higher-Grade Lymphoma and Its Impact on Survival in a Large Cohort of Patients With Marginal Zone Lymphoma From a Single Institution. *JCO* 36(34):3370–3380.
29. Eradykacja *Helicobacter pylori* – siedem grzechów głównych. Dostęp: <https://www.termedia.pl/poz/Eradykacja-Helicobacter-pylori-siedem-grzechow-glownych,45166.html>.
30. Majeranowski et al. (2023) Zanubrutinib: a novel therapeutic option for the treatment of B-cell neoplasms. *Acta Haematologica Polonica* 54(2):53–64.
31. Lipsky AH et al. (2015) Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *haematol* 100(12):1571–1578.
32. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, i in. (2022) Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 197(5):544–557.
33. EMA. (2023) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf).
34. Opat S et al. (2021) The MAGNOLIA Trial: Zanubrutinib, a Next-Generation Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, Demonstrates Safety and Efficacy in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma. *Clinical Cancer Research* 27(23):6323–6332.
35. Yang K, Liu T, Tang B, i in. (2022) P1158: Real-World Treatment patterns and economic burden of patients with marginal zone lymphoma. *HemaSphere* 6:1045–1046.
36. Olszewski AJ, Ollila T, Reagan JL. (2019) Rituximab Alone (R) Versus Rituximab Plus Bendamustine (BR) for Splenic (SMZL) And Nodal Marginal Zone Lymphoma (NMZL). *Hematological Oncology* 37(S2):225–226.
37. Kuruvilla J, Ewara EM, Elia-Pacitti J, i in. (2023) Estimating the Burden of Illness of Relapsed Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma in Ontario, Canada. *Current Oncology* 30(5):4663–4676.
38. Yang K, Liu S, Irwin D, i in. (2021) Productivity Loss and Indirect Costs Among Non-Hodgkin Lymphoma Patients and Their Caregivers. *Blood* 138(Supplement 1):4009–4009.
39. NCCN (2024). Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) (31.8.2023).
40. IKAR PRO. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl> (25.8.2023).
41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-11-grudnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych> (14.12.2023).
42. NFZ. Baza Aktów Własnych. Dostęp: <https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/tabBrowser/mainPage>.
43. AOTMiT. (2020) Opinia nr 172/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/296/REK/172\\_2020\\_Imbruvica.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/296/REK/172_2020_Imbruvica.pdf).
44. AOTMiT. (2020) Opinia nr 39/2020 z dnia 24 kwietnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: nawracający i oporny śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/067/REK/Rdtl\\_39\\_2020\\_Imbruvica\\_MKP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/067/REK/Rdtl_39_2020_Imbruvica_MKP.pdf).
45. NICE (2023). Zanubrutinib for treating relapsed or refractory marginal zone lymphoma [ID5085]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10962/documents> (6.9.2023).
46. HAS (2023). BRUKINSA (zanubrutinib) - Lymphome de la Zone Marginale (LZM). Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3454298/en/brukinsa-zanubrutinib-lymphome-de-la-zone-marginale-lzm](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3454298/en/brukinsa-zanubrutinib-lymphome-de-la-zone-marginale-lzm) (6.9.2023).
47. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913\\_Wytoczne\\_AOTMiT.pdf](https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT.pdf) (8.5.2023).
48. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie

refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf>.

49. ChPL MabThera (INN-rituximab). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx\\_137895\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170516137895/anx_137895_pl.pdf) (28.8.2023).
50. Leonard JP et al. (2019) AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *JCO* 37(14):1188–1199.
51. (RPL) Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>.
52. (EMA) European Medicines Agency. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en> (25.8.2023).
53. ChPL Bendamustine Accord (INN-bendamustine hydrochloride). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32942/characteristic> (13.12.2023).
54. ChPL Leukeran (INN-chlorambucil). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/19481/characteristic> (14.12.2023).
55. ChPL Endoxan (INN-cyclophosphamide). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43243/characteristic> (14.12.2023).
56. Walewski J et al. (2019) First-line R-CVP versus R-CHOP induction immunochemotherapy for indolent lymphoma with rituximab maintenance. A multicentre, phase III randomized study by the Polish Lymphoma Research Group PLRG4. *British Journal of Haematology* 188(6):898–906.
57. ChPL Revlimid (INN-lenalidomide). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx\\_138636\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf) (25.8.2023).
58. ChPL Doxorubicinum Accord (INN-doxorubicin). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24330/characteristic> (20.12.2023).
59. ChPL Vincristine Teva (INN-vincristini sulfas). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20096/characteristic> (18.12.2023).
60. ChPL Encorton (INN-prednisone). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2202/characteristic> (18.12.2023).
61. ChPL Imbruvica (INN-ibrutinib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_pl.pdf) (25.8.2023).
62. Noy A et al. (2020) Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. *Blood Adv.* 4(22):5773–5784.
63. ChPL Calquence (INN-acalabrutinib). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/calquence-epar-product-information_pl.pdf) (20.12.2023).
64. Strati P et al. (2022) A phase 2, multicentre, open-label trial (ACE-LY-003) of acalabrutinib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. *British Journal of Haematology* 199(1):76–85.

## 10. Spis tabel i rysunków

### SPIS TABEL

Tabela 1.	Zapadalność na MZL w USA w latach 2001–2017 [2].....	12
Tabela 2.	Odsetek 5-letnich przeżyć w USA w latach 2001-2017 w zależności od podtypu MZL [2].....	14
Tabela 3.	Odsetek 5-letnich przeżyć w USA w latach 2001-2017 w zależności od lokalizacji EMZL [2].....	14
Tabela 4.	Zapadalność na MZL w Polsce w latach 2000–2014 [3].....	15
Tabela 5.	Podsumowanie obrazu klinicznego i rozpoznania poszczególnych podtypów MZL [1, 22].....	19
Tabela 6.	Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor [22].....	20
Tabela 7.	Ocena zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor oraz odrębna klasyfikacja z Lugano dla EMZL żołądka [1, 22].....	20
Tabela 8.	Zużycie zasobów i koszty bezpośrednie w leczeniu nawrotowego chłoniaka grudkowego (FL) i chłoniaka strefy brzeżnej (MZL) – dane kanadyjskie [37].....	28
Tabela 9.	Dokumenty zawierające wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia MZL.....	29
Tabela 10.	Schematy terapeutyczne zalecane u pacjentów z nawrotowym lub opornym MZL [1, 6, 21, 39].....	31
Tabela 11.	Podsumowanie statusu refundacyjnego leków stosowanych w MZL [40, 41].....	34
Tabela 12.	Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania leku Brukinsa® w leczeniu opornego/nawrotowego MZL.....	35
Tabela 13.	Proponowany program lekowy „B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” – kryteria programu lekowego dla zanubrutynibu.....	36
Tabela 14.	Udziały interwencji stosowanych w populacji docelowej – stan przed i po refundacji zanubrutynibu [14].....	39
Tabela 15.	Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych zanubrutynibem w badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworami złośliwymi z limfocytów B [8].....	44
Tabela 16.	Polekowe bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów z NHL i PBL leczonych produktem MabThera® [49].....	46
Tabela 17.	Produkty lecznicze z substancją czynną rytuksymab [40, 52].....	47
Tabela 18.	Bardzo częste i częste działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych bendamustyną [53].....	48
Tabela 19.	Preparaty z bendamustyną dostępne w Polsce [40, 41, 51].....	48
Tabela 20.	Działania niepożądane częste i bardzo częste u pacjentów leczonych lenalidomidem i rytuksymabem w terapii skojarzonej [57].....	53
Tabela 21.	Preparaty zawierające lenalidomid dostępne w Polsce [40, 41, 52].....	53
Tabela 22.	Preparaty zawierające doksorubicynę dostępne na terenie Polski [40, 41, 51].....	56
Tabela 23.	Bardzo częste oraz częste działania niepożądane występujące w trakcie leczenia winkrystyną [59].....	57
Tabela 24.	Wskazania do stosowania leku Encorton® zawierającego substancję czynną prednizon [60].....	59
Tabela 25.	Działania niepożądane (bardzo częste i częste) stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi stosującymi Imbruvica® [61].....	61
Tabela 26.	Bardzo częste i częste działania niepożądane u pacjentów leczonych akalabrutynibem w monoterapii [63].....	63
Tabela 27.	Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (klasyfikacja z Lugano) [1].....	69
Tabela 28.	Status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu MZL [41, 51].....	72

### SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	MZL w klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego wg WHO-HAEM5 z 2022 r. [15].....	11
Rysunek 2.	Wskaźniki zapadalności na poszczególne typy MZL w zależności od wieku [2].....	13
Rysunek 3.	Uproszczony schemat patogenezy MZL (opracowanie własne na podstawie [1, 18, 19]).....	16

Rysunek 4. Zmiany genetyczne występujące w patogenezie MZL w zależności od jego podtypu MZL [18].....	17
Rysunek 5. Prognoza MZL w zależności od długości trwania odpowiedzi na leczenie .....	22
Rysunek 6. Mechanizm działania nowych leków w MZL [4].....	25
Rysunek 7. Zestawienie schematów terapeutycznych rozważanych jako komparatory .....	43

## Aneks A. Dodatkowe materiały

### A.1. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w MZL

Tabela 27.  
Kryteria odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (klasyfikacja z Lugano) [1]

Odpowiedź	Narząd/lokalizacja	Chłoniaki FDG-awidne	Chłoniaki FDG-nieawidne
		Odpowiedź na podstawie PET-CT	Odpowiedź na podstawie CT
<b>Całkowita</b>		<b>Całkowita odpowiedź metaboliczna</b>	<b>Całkowita odpowiedź</b>
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3* w skali 5PS** z lub bez masy resztkowej. 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 być powyżej prawidłowego wychwytu śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach można uznać całkowitą odpowiedź metaboliczną, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki fizjologiczny wychwyty	Zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do $\leq 1,5$ cm w LDi. Nie występują pozalimfatyczne umiejscowienia choroby
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
	Szpik kostny	Nie występują FDG-awidne zmiany w szpiku	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC
<b>Częściowa</b>		<b>Częściowa odpowiedź metaboliczna</b>	<b>Częściowa odpowiedź</b>
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wyjściowym wychwytem i z 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	Zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych. Jeśli zmiana jest zbyt mała, żeby zmierzyć ją w CT, należy przyjąć domyślny jej 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	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone

Odpowiedź	Narząd/lokalizacja	Chłoniaki FDG-awidne	Chłoniaki FDG-nieawidne
		Odpowiedź na podstawie PET-CT	Odpowiedź na podstawie CT
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
	Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
	Szpiczek kostny	Resztkowy wychwyty powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyty odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą MR, biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie	Nie dotyczy
Brak odpowiedzi / choroba stabilna	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	<b>Brak odpowiedzi metabolicznej</b> Punktacja 4 lub 5 w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym	<b>Choroba stabilna</b> Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; nie są spełnione kryteria choroby progresywnej
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
	Nowe zmiany	Nie występują	Nie występują
	Szpiczek kostny	Bez różnicy w porównaniu z wyjściową oceną	Nie dotyczy
Choroba progresywna	Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe	<b>Progresywna choroba metaboliczna</b> Punktacja 4 lub 5 w skali 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	<b>Choroba progresywna (spełnienie ≥1 z poniższych kryteriów)</b> Pojedynczy węzeł/zmiana musi być nieprawidłowa w zakresie: • LDi > 1,5 cm i • zwiększył się o ≥ 50% od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub • SDi o 0,5 cm dla zmian ≥ 2 cm lub o 1 cm dla zmian > 2 cm  Jeśli wyjściowo była splenomegalia, zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z jej długością wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony. Jeśli wyjściowo nie było splenomegalii, zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z długością wyjściową. Nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia
	Zmiany pozawęzłowe	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
	Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
	Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł >1,5 cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej

Odpowiedź	Narząd/lokalizacja	Chłoniaki FDG-awidne	Chłoniaki FDG-nieawidne
		Odpowiedź na podstawie PET-CT	Odpowiedź na podstawie CT
	Szpik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

\*Dominujące mierzalne zmiany: do 6 największych dominujących węzłów chłonnych, mas węzłowych i zmian pozawęzłowych dających się łatwo zmierzyć w 2 wymiarach. Zaleca się, aby wybrane węzły były zlokalizowane w różnych regionach ciała i jeśli ma to zastosowanie, powinny obejmować śródpiersie i okolice pozaotrzewnową. Zmiany pozawęzłowe obejmują narządy mięsiste (np. wątrobę, śledzionę, nerki, płuca), przewód pokarmowy, zmiany skórne lub wyczuwalne przy badaniu palpacyjnym. Zmiany niemierzalne: jakakolwiek zmiana, która nie została zakwalifikowana jako mierzalna, może dotyczyć węzłów chłonnych, mas węzłowych lub zmian pozawęzłowych, które nie zostały uznane za dominujące lub mierzalne, lub zmian, których nie można zmierzyć w 2 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 wyższy niż otaczający fizjologiczny wychwyty (np. w szpiku kostnym wynikający z chemioterapii lub krwiotwórczych czynników wzrostu); \*\*PET 5PS: 1 — bez wychwyty powyżej tła; 2 — wychwyty > śródpiersia; 3 — wychwyty > śródpiersia, ale > od wątroby; 4 — wychwyty umiarkowanie > od wątroby; 5 — wychwyty znacznie wyższy od wątroby i/lub nowe zmiany; X — nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka; 5PS (5-point scale) — skala 5-punktowa; MR (magnetic resonance) — rezonans magnetyczny; CT (computed tomography) — tomografia komputerowa; PET (positron emission tomography) — pozytonowa tomografia emisyjna; FDG (fluorodeoxyglucose) — fluorodeoksyglukoza; IHC (immunohistochemistry) — immunohistochemia; LDI (longest transverse diameter of a lesion) — najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany; PPD (cross product of the LDI and perpendicular diameter) — iloczyn LDI i wymiaru podłużnego zmiany; SDi (shortest axis perpendicular to the LDI) — najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDI; SPD (sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions) — suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian.

## A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 28.  
Status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu MZL [41, 51]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w MZL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w MZL (poziom odpłatności)
<b>Immunoterapia</b>					
Lenalidomid	Kleder	Brak wskazania w MZL.	Kapsułki twarde (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	TAK – WLR C.84d (bezpłatnie)
	Lenalidomide Accord		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Eugia (Lenalidomide Aurovitas)		Kapsułki twarde (5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Glenmark		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Grindeks		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Krka		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Medical Valley		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Mylan		Kapsułki (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Pharmascience		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Sandoz		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Teva		Kapsułki twarde (5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Zentiva		Kapsułki (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Linorion		Kapsułki (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Polalid		Kapsułki (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Revlimid		Kapsułki (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
Lenalidomide Fresenius Kabi	Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	NIE (100%)		
Lenalidomide G.I.	Kapsułki twarde (5 mg, 10 mg, 15 mg, 25 mg).	Rpz	NIE (100%)		



Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w MZL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w MZL (poziom odpłatności)
	Lenalidomide Gedeon Richter		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
	Lenalidomide Ranbaxy		Kapsułki twarde (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg).	Rpz	
<b>Obinutuzumab</b>	Gazyvaro	Brak wskazania w MZL.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (1000 mg).	Rpz	NIE (100%)
<b>Rytuksymab</b>	Ruxience	Brak wskazania w MZL.	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (100 mg, 500 mg).	Rpz	TAK – WLR C.51 (bezpłatnie)
	MabThera				
	Riximyo				NIE (100%)
	Truxima				
	Rixathon				
	Blitzima				
<b>Tafasitamab</b>	Minjuvi	Brak wskazania w MZL.	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (200 mg)	Rpz	NIE (100%)
<b>Chemioterapia</b>					
<b>Bendamustyna</b>	Bendamustine Accord	Chłoniaki niezmiernicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (2,5 mg/ml).	Rp	TAK – WLR C.67 (bezpłatnie)
	Bendamustine Glenmark				
	Bendamustine Zentiva				NIE (100%)
	Bendamustine Eugia				
	Bendamustine Kabi				
	Bendamustine medac				
<b>Chlorambucyl</b>	Leukeran	Niektóre postacie niezmierniczych chłoniaków złośliwych ( <i>non-Hodgkin's lymphoma</i> ).	Tabletki powlekane (2 mg).	Rp	TAK – WLR C.8 (bezpłatnie) WLR A – nowotwory złośliwe (bezpłatnie do limitu)
<b>Cyklofosfamid</b>	Cyclophosphamide Accord	Leczenie chłoniaka niezmierniczego.	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (500 mg, 1000 mg).	Lz	NIE (100%)

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w MZL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w MZL (poziom odpłatności)
	Endoxan		Tabletki drażowane (50 mg) lub proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji (200 mg / 1000 mg).	Rp	TAK – WLR C.13 (bezpłatnie) WLR A – nowotwory złośliwe (bezpłatnie do limitu)
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS	Chłoniaki nieziaćmicze	Roztwór do wstrzykiwań (2 mg/ml).	Lz	TAK – WLR C.20 (bezpłatnie)
	Doxorubicin-Ebewe		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (2 mg/ml).	Rp	
	Doxorubicinum Accord		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (2 mg/ml).	Lz	
Dokсорubicyna liposomowa	Myocet liposomal	Brak wskazania w MZL.	Proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji (50 mg).	Rpz	TAK – WLR C.21b (bezpłatnie) <sup>a</sup>
	Caelyx pegylated liposomal		Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (2 mg/ml).	Rpz	NIE (100%)
	Zoşketil pegylated liposomal		Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji (2 mg/ml).	Rpz	
	Celdoxome pegylated liposomal		Koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji (2 mg/ml).	Rpz	
Fludarabina	Fludara Oral	Brak wskazania w MZL.	Tabletki powlekane (10 mg).	Rp	TAK – WLR C.25 (bezpłatnie)
	Fludarabine Accord		Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji (25 mg/ml).	Rp	NIE (100%)
Winkrystyna	Vincristine Teva	W leczeniu chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziaćmiczych.	Roztwór do wstrzykiwań (1 mg/ml).	Rp	TAK – WLR C.61 (bezpłatnie)
<b>Kortykosteroidy</b>					
Prednizon	Encorton	Białaczki i chłoniaki u dorosłych	Tabletki (1 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg).	Rp	TAK – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (ryczałt 5,33 – 13,91 zł) i nowotworach złośliwych (bezpłatnie do limitu)
	Esotkaleno	Chłoniak nieziaćmiczy	Tabletki (1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg).	Rp	NIE (100%)

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w MZL	Postać (dawka preparatu)	KD	Refundacja w MZL (poziom odpłatności)
<b>Terapie celowane</b>					
<b>Akalabrutynib</b>	Calquence	Brak wskazania w MZL.	Kapsułki twarde (100 mg).	Rpz	NIE (100%) <sup>b</sup>
<b>Ibrutynib</b>	Imbruvica	Brak wskazania w MZL.	Kapsułki twarde (140 mg)/ kapsułki powlekane (140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg).	Rpz	NIE (100%) <sup>b</sup>
<b>Zanubrutynib</b>	Brukinsa	W leczeniu dorosłych pacjentów z MZL, którzy wcześniej stosowali co najmniej jedną terapię z zastosowaniem przeciwciał anti-CD20.	Kapsułki twarde (80 mg).	Rpz	NIE (100%)
<b>Idelalizyb</b>	Zydelig	Brak wskazania w MZL.	Tabletki powlekane (100 mg, 150 mg).	Rpz	NIE (100%)
<b>Duwelizyb</b>	Copiktra	Brak wskazania w MZL.	Kapsułki twarde (15 mg, 25 mg).	Rpz	NIE (100%)
<b>Kopanlizyb</b>	Brak dostępnych produktów leczniczych na terenie PL				
<b>Inne</b>					
<b>Aksykabtagen cytolucel</b>	Yescarta	Brak wskazania w MZL.	Dyspersja do infuzji (0,4-2x10 <sup>8</sup> komórek).	Rpz	NIE (100%)

a) Wyłącznie u pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych wymienione poniżej: 1. Choroba wieńcowa; 2. Łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%; 3. Cukrzyca insulinozależna; 4. Utrwalone migotanie przedsionków; 5. Arytmia komorowa; 6. Umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej; 7. Nadciśnienie tętnicze z powikłaniami; 8. Przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej  $\geq 200\text{mg/m}^2$ ; z uwzględnieniem przeciwwskazań: 1. Objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA); 2. Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%; 3. Przebyty zawał serca < 6 tygodni; 4. Udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie; 5. Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze; 6. Niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV) we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10.

b) Według ekspertów klinicznych leki refundowane u nielicznego odsetka pacjentów w ramach RDTL [14].