



IGNORANTIA NOCET

Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 28.03.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

28 marca 2025 r. Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2025.EJ.MN z dnia 7 marca 2025 r.

Autorzy	Wykonywane zadania

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenez.....	17
3.4. Rozpoznawanie.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	23
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	36
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	40
3.7.1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia DLBCL.....	40
3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce	52
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	56
3.7.3.1. Wyniki badania ankietowego	58

3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	61
4. Interwencja – tafasytamab	64
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tafasytamabu.....	68
4.1.1. Rekomendacje AOTMiT.....	68
4.1.2. Rekomendacje zagraniczne.....	68
5. Komparatory	74
5.1. Wybór komparatora.....	74
5.2. Charakterystyka komparatorów.....	78
6. Efekty zdrowotne.....	85
7. Rodzaj i jakość dowodów	89
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	90
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93
8. Spis tabel	94
9. Bibliografia.....	96

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
2L+	2. lub kolejne linie leczenia
5PS	ang. <i>5-point scale</i> – skala 5-punktowa
ABC	ang. <i>activated B-cell type</i> – podtyp chłoniaka wywodzący się z aktywowanych komórek B
AIDS	ang. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
ALA	ang. <i>Australasian Lymphoma Alliance</i> – australijski związek ds. chłoniaków
allo-HSCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
aPTT	ang. <i>activated partial thromboplastin time</i> – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji
ara-CTP	ang. <i>arabinofuranosylcytosine triphosphate</i> – aktywny metabolit 5'-cytarabiny trifosforanu
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
auto-HSCT/ ASCT	ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
Axi-cel	aksykaptagen cytoleucel
BR	bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T cell therapy</i> – terapia chimerycznymi receptorami limfocytów T
CCA	ang. <i>Cancer Care Alberta</i> – wytyczne dot. leczenia raka w Albercie (Kanada)
CEOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon
CEPP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon
CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIT	Chemioimmunoterapia
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita
CRP	ang. <i>C reactive protein</i> – białko C-reaktywne / białko ostrej fazy
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CT	Chemioterapia
DA-EPOCH	schemat chemioterapii z dostosowaniem dawki: etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna
DFS	ang. <i>disease free survival</i> – przeżycie wolne od choroby

Skrót	Rozwinięcie
DGHO	niem. <i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> – Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej
DHA	schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina
DHAP	schemat chemioterapii: deksametazon, cytarabina, cisplatyna
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
EBV	ang. <i>Epstein-Barr virus</i> – wirus Epsteina-Barr
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPCO	Epkorytamab
ESHAP	schemat chemioterapii: etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	ang. <i>fluorodeoxyglucose</i> – fluorodeoksyglukoza
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Niemiecka Komisja Federalna
GCB	ang. <i>germinal centre B-cell like</i> – typ chłoniaka wywodzący się z ośrodków rozmnażania
GDP	schemat chemioterapii: gemcytabina, deksametazon, pochodna platyny
GemOx	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, Gemcytabina
GLOF	Glofitamab
GOTEL	ang. <i>Oncology Group for the Treatment and Study of Lymphomas</i> – Grupa Onkologiczna ds. Leczenia i Badań Chłoniaków
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HSCT	ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
IFRT	ang. <i>involved field radiotherapy</i> – napromienianie obszarów pierwotnie zajętych
IPI	ang. <i>International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny
ISRT	ang. <i>involved site radiation therapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zajętych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LC	ang. <i>Lymphoma Canada</i> – grupa kanadyjskich ekspertów ds. DLBCL we współpracy z <i>Lymphoma Canada</i>
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa

Skrót	Rozwinięcie
LDi	ang. <i>longest transverse diameter of a lesion</i> – najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany
LON	lonkastuksymab tezyryny
MEP	schemat chemioterapii: metotreksat, etopozyd, cisplatyna
MINE	schemat chemioterapii: mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd
MRI	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – Narodowy Instytut Nowotworów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarnicze, chłoniaki nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – jądrowy rezonans magnetyczny
non-GCB DLBCL	ang. <i>non-germinal B-cell centre DLBCL</i> – DLBCL z komórek B poza ośrodkami rozmnażania
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony inaczej
ODP	poziom odpłatności
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywny odsetek odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pc.	powierzchnia ciała
PCDLBCL-LT	ang. <i>primary cutaneous DLBCL, leg type</i> – pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego
PEPC	schemat chemioterapii: prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PET-MRI	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z rezonansem magnetycznym
PET-TK	pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
Pola-BR	schemat oparty o polatuzumab wedotyny + bendamustynę + rytuksymab
PPD	ang. <i>cross product of the LDi and perpendicular diameter</i> – iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa
PT	ang. <i>prothrombine time</i> – czas protrombinowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Skrót	Rozwinięcie
r.ż.	rok życia
R/R	ang. <i>refractory or relapsed</i> – oporny na leczenie lub nawrotowy
R-CHOP	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
R-GemOx	schemat chemioterapii: oksaliplatyna, gemcytabina w skojarzeniu z rytuksymabem
RNA	kwasy rybonukleinowe
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SMO	ang. <i>Society of Medical Oncology</i> – Towarzystwo Onkologii Medycznej
SPD	ang. <i>sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions</i> – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian
Tafa	Tafasytamab
Tafa-Len	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem
THRLBCL	ang. <i>T-cell/ histiocyte rich large B-cell lymphoma</i> – chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami
Tisa-cel	Tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ZOMZ	załącznik do Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

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

POPULACJA

Populację docelową dla tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Minjuvi®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotową lub oporną na leczenie (R/R) postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT).

Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) DLBCL.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu Lekowego B.12.FM.

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

INTERWENCJA

Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Następnie po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty T $\gamma\delta$ i fagocyty oraz bezpośrednią indukcję śmierci komórki, czyli apoptozę. Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.

Zgodnie z informacją w ChPL Minjuvi® zalecaną dawkę jest 12mg/kg mc. Podawane w infuzji dożylniej wg poniższego schematu, gdzie każdy cykl trwa 28 dni:

- cykl 1.: infuzja w dn. 1., 4., 8., 15. i 22. cyklu;
- cykl 2. i 3.: infuzja w dn. 1., 8., 15. i 22. cyklu;
- od cyklu 4. do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dn. 1. i 15. każdego cyklu.

Lenalidomid w kapsułkach jest przyjmowany przez chorych samodzielnie w zalecanej dawce początkowej 25mg od 1. do 21. dnia każdego cyklu. Produkt leczniczy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem jest podawany przez maksymalnie 12 cykli.

KOMPARATOR

Podsumowując, biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce, wyniki badania ankietowego oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- terapie celowane:
 - Pola-BR;
 - EPCO;
 - GLOF
 - LON;

- terapie CAR-T:
 - Axi-cel;
 - Tisa-cel;
- terapie CIT/CT:
 - R-GemOx.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Najczęstszym i najbardziej agresywnym wśród chłoniaków nieziarniczych u osób dorosłych jest DLBCL, który stanowi 80% przypadków chłoniaków agresywnych. Pomimo że u większości chorych jest on uleczalny, w 30-40% przypadków występuje oporność na leczenie lub nawrót choroby po zakończeniu leczenia 1. linii [LC 2021, PTOK 2020].

Po niepowodzeniu leczenia 1. linii rokowanie w R/R DLBCL jest szczególnie złe. Tradycyjne opcje leczenia drugiego rzutu obejmują schematy chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem. Chorzy osiągający całkowitą odpowiedź na leczenie ratunkowe mogą otrzymać leczenie konsolidujące za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i ASCT, w przypadku braku przeciwwskazań wynikających z wieku i chorób współistniejących. Słabe wyniki chorych z opornym DLBCL wykazano w badaniu *SCHOLAR-1*, do którego włączono 636 chorych ze stabilną chorobą lub progresją choroby (raportowaną jako najlepsza odpowiedź na chemioterapię) lub u których wystąpił nawrót choroby w czasie 12 miesięcy od ASCT. W badaniu, ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 26% (przy czym CR raportowano jedynie u 7% chorych), natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 6,3 miesiąca. Wyniki były konsekwentnie słabe w podgrupach chorych (szczególnie u chorych z czynnikami wysokiego ryzyka, np. IPI>2 lub z nawrotem choroby w czasie 12 mies. od przeszczepienia) [Crump 2017].

Od czasu opublikowania danych z badania *SCHOLAR-1* dostępne stały się nowe terapie 2L, takie jak terapie komórkami CAR-T (wskazane dla chorych z nawrotem choroby w czasie 12 miesięcy od terapii 1L) i Pola-BR (dla chorych R/R niekwalifikujących się do przeszczepienia). Terapie komórkami CAR-T nie są jednak odpowiednie dla wielu chorych, a znaczna część chorych nie reaguje na Pola-BR [Sehn 2020]. Terapie komórkowe CAR-T były badane głównie u kwalifikujących się do przeszczepienia, młodszych chorych z dobrym stanem sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-1). Mimo, że u tych chorych osiągane są obiecujące wskaźniki odpowiedzi, ich powszechne stosowanie ograniczone jest przez czasochłonny charakter produkcji komórek CAR-T i potencjalnie zagrażającą życiu toksyczność (zwłaszcza zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność) [Sehn 2020].

Mając na względzie powyższe, zaprzestanie finansowania tafasytamabu w analizowanej populacji docelowej, tj. u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, znacznie ograniczyłoby możliwości terapeutyczne. Warto podkreślić, że rokowania w R/R DLBCL w przypadku braku kwalifikacji do ASCT są wyjątkowo niekorzystne i brak takiego leczenia spowodowałby wysoką niezaspokojoną potrzebę leczniczą [Salles 2019]. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że już w 2022 r. AOTMiT dostrzegła niezaspokojoną potrzebę w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, co zostało przedstawione w opracowaniu stanowiącym część Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego [AOTMiT_TLI 2022]. Brak finansowania tafasytamabu miałby szczególnie negatywny wpływ na chorych w 2. linii leczenia, w której opcje terapeutyczne są bardziej ograniczone niż w 3. linii leczenia. Należy także podkreślić opinie ekspertów klinicznych, które wskazują, że produkt leczniczy Minjuvi® jest szansą dla chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, u których przeprowadzenie ASCT nie jest bezpieczne. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, Tafa-Len jest jedyną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, która zapewnia długotrwałą remisję i dobrą kontrolę choroby. Finansowanie Tafa-Len w Programie Lekowym B.12.FM zwiększa możliwość indywidualizacji leczenia, dzięki możliwości doboru optymalnej dla chorego terapii [Hematoonkologia 2023].

Konieczne wydaje się zatem dalsze finansowanie tafasytamabu, tj. terapii o nowatorskim mechanizmie działania, która zapewnia szansę na długotrwałą odpowiedź, wydłuża czas przeżycia

całkowitego oraz nie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi powodowanymi chemioterapią i terapiami CAR-T.

Reasumując, tafasytamab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wykazuje wysoką, długookresową skuteczność. Brak dalszego finansowania produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamabu) w ≥ 2 . linii leczenia chorych z opornym i nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, spowodowałby powstanie niezaspokojonej potrzeby leczniczej. Potrzeba ta byłaby szczególnie wysoka w 2. linii leczenia, która oferuje bardziej ograniczone opcje terapeutyczne niż kolejne linie leczenia. W związku z tym zasadne wydaje się przedłużenie finansowania produktu leczniczego Minjuvi® w ramach Programu Lekowego B.12.FM w populacji docelowej.

PUNKTY KOŃCOWE

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

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

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

METODYKA

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

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Minjuvi® (tafasytamab) jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (R/R DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) [ChPL Minjuvi®].

Przedmiotem wniosku jest przedłużenie decyzji administracyjnej dotyczącej refundacji produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) u dorosłych chorych na R/R DLBCL, którzy nie kwalifikują się do ASCT.

Populacja docelowa jest dodatkowo zawężona względem wskazania rejestracyjnego zapisami obowiązującego Programu Lekowego. Szczegółowy opis populacji docelowej przedstawiono w Programie Lekowym B.12.FM.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki stanowią kategorię nowotworów złośliwych zajmujących komórki w gruczołach limfatycznych oraz różnych narządach związanych z układem limfatycznym [Cancer Research UK 2020].

Chłoniaki dzielą się na:

- chłoniaki Hodgkina – charakteryzują się nowotworowym wzrostem limfocytów, w tym komórek Reeda Sternberga;
 - chłoniaki nieziarnicze (NHL) – obejmują zróżnicowaną grupę złośliwych nowotworów hematologicznych, które wykazują znaczne różnice w zakresie wzorców wzrostu i metod leczenia [NCCN 2025].
-

NHL mogą powstawać z limfocytów B, T lub komórek NK, przy czym chłoniaki wywodzące się z limfocytów T i komórek NK występują bardzo rzadko [NCCN 2025]. W głównych podtypach NHL można wyróżnić m.in.: DLBCL [Al-Hamadani 2015].

W poniższej tabeli przedstawiono główne podtypy NHL wraz z częstością ich występowania.

Tabela 1.
Najczęściej występujące podtypy NHL

Podtyp NHL	Częstość występowania
Rozlane chłoniaki z dużych komórek B (DLBCL)	33%
Przewlekłe białaczki limfocytowe/chłoniaki z małych limfocytów B	19%
Chłoniaki grudkowe	17%
Chłoniaki strefy brzeżnej	8%
Chłoniaki z komórek płaszczu	4%
Inne podtypy	19%

Opracowanie własne na podstawie Al-Hamadani 2015

Rozlany chłoniak z dużych komórek B, będący najczęstszym podtypem chłoniaków nieziarniczych, stanowi około 30-33% wszystkich przypadków NHL [Singh 2018, Al-Hamadani 2015]. Ten agresywnie przebiegający nowotwór układu chłonnego rozwija się z prekursorowych komórek B i charakteryzuje się dużymi morfologicznie nowotworowymi limfocytami oraz rozproszonym wzorcem wzrostu. DLBCL może rozwijać się bezpośrednio lub przez przekształcenie się z bardziej łagodnych chłoniaków nieziarniczych [Gouveia 2012, PTOK 2020, Warzocha 2017].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B mają kod C83.3 (chłoniak nieziarniczy rozlany z dużych komórek) w klasyfikacji ICD-10 [Klasyfikacja ICD-10] oraz kod 2A81 w klasyfikacji ICD-11 [Klasyfikacja ICD-11].

Aktualna klasyfikacja DLBCL zaproponowana przez WHO bazuje na kryteriach histopatologicznych, immunohistochemicznych, metodach cytogenetycznych i molekularnych oraz na obrazie klinicznym choroby, obejmując następujące podtypy chłoniaków:

- DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS), którego nie można jednoznacznie przypisać do specyficznej jednostki chorobowej, biorąc pod uwagę kliniczny i histopatologiczny przebieg;

- chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocytami (THRLBCL), który charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem klinicznym niż DLBCL NOS, często atakując wątrobę, śledzionę i szpik;
- pierwotny DLBCL ośrodkowego układu nerwowego (DLBCL OUN), charakteryzujący się specyficznymi cechami biologicznymi związanymi z miejscem, w którym się rozwija, jak mózg czy gałka oczna;
- pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL-LT), który rozwija się w postaci szybko rosnących guzów pozawęzłowych, najczęściej pojawiających się na skórze kończyn dolnych (85%) i w innych miejscach (15%);
- EBV+ DLBCL (DLBCL z dodatnim wynikiem na obecność wirusa Epsteina-Barr) jest to rodzaj chłoniaka, który morfologicznie i fenotypowo nie różni się od DLBCL NOS, ale jest związany z zakażeniem EBV. Występuje głównie u osób powyżej 50. roku życia, które nie mają pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, ale cierpią na postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem;
- DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem to typ chłoniaka, który rozwija się w jamach ciała u starszych osób, zazwyczaj po długotrwałym procesie zapalnym, takim jak gruźlicze zapalenie płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo jest podobny do DLBCL NOS, ale często wykazuje różnicowanie plazmatycznokomórkowe komórek chłoniakowych, co wiąże się z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138 [Warzocha 2017, PTOK 2020].

Chociaż w obecnej praktyce klinicznej decyzje są podejmowane na podstawie wymienionych wcześniej podtypów immunohistochemicznych DLBCL, istnieje również klasyfikacja oparta na podgrupach molekularnych:

- GCB-DLBCL (DLBCL wywodzący się z ośrodków rozmnażania) – wywodzi się z normalnych komórek B ośrodków rozmnażania i charakteryzuje się ekspresją genów typowych dla tych komórek, takich jak BCL2 i BCL6. GCB-DLBCL wiąże się z lepszym rokowaniem niż podtyp non-GCB;
- ABC-DLBCL (DLBCL wywodzący się z aktywowanych komórek B) lub non-GCB DLBCL (DLBCL z komórek B poza ośrodkami rozmnażania) – pochodzi z komórek B znajdujących się poza ośrodkami rozmnażania, które zatrzymały się na etapie różnicowania plazmocytarnego, czyli na późniejszym etapie dojrzewania komórek B niż GCB. ABC-DLBCL cechuje się znacznie niższym wskaźnikiem przeżycia

całkowitego (OS) w porównaniu z GCB-DLBCL w odpowiedzi na standardowe leczenie pierwszego rzutu [Warzocha 2017, Singh 2018].

W oparciu o obraz cytologiczny próbek pobranych do badań histopatologicznych wyróżnia się różne warianty morfologiczne DLBCL, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Warianty morfologiczne DLBCL

Warianty morfologiczne DLBCL	Charakterystyka
Centroblastyczny	Charakteryzuje się obecnością pleomorficznych, średnich lub dużych komórek limfoidalnych, a jądra tych komórek mają pęcherzykowy kształt, z rozproszoną chromatyną oraz kilkoma małymi, głównie obwodowymi jąderkami
Immunoblastyczny	Charakteryzuje się obecnością komórek o wyglądzie blastycznym, z wąską lub średniej wielkości obwódką bazofilnej cytoplazmy oraz dużymi jądrami o jasnej chromatynie i pojedynczym, dobrze widocznym jąderkiem
Anaplastyczny	Charakteryzuje się występowaniem dużych, poligonalnych komórek o charakterystycznych, pleomorficznych jądrach, przypominających komórki anaplastycznego chłoniaka wielokomórkowego lub komórki Reed Sternberga w chłoniaku Hodgkina, z wyraźnym, spójnym lub sinusoidalnym wzorem wzrostu

Opracowanie własne na podstawie King 2020, Horn 2015, Singh 2019

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia większości podtypów DLBCL nadal nie jest w pełni zrozumiana. Wiadomo jednak, że istnieje wiele czynników, które mają udowodniony związek przyczynowy z rozwojem tej choroby, w tym czynniki środowiskowe, genetyczne, infekcyjne, immunologiczne oraz jatrogenne [PTOK 2020, Warzocha 2017].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo charakterystykę czynników wpływających na rozwój choroby.

Tabela 3.
Czynniki wpływające na rozwój DLBCL

Czynniki wpływające na rozwój choroby	Charakterystyka
Czynniki środowiskowe	Wyższa zachorowalność na DLBCL obserwowana jest wśród pracowników przemysłu chemicznego (w tym gumowego i petrochemicznego), rolników narażonych na herbicydy i pestycydy, a także osób mających kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym.

Czynniki wpływające na rozwój choroby	Charakterystyka
Czynniki genetyczne	Osoby z bliskimi krewnymi chorującymi na nowotwory układu chłonnego, zwłaszcza na chłoniaka Hodgkina lub DLBCL, są bardziej narażone na rozwój tej choroby.
Czynniki infekcyjne oraz immunologiczne	Większa liczba przypadków DLBCL występuje u osób z chorobami autoimmunologicznymi, wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz wysokim wskaźnikiem masy ciała ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) w okresie dorastania. Chłoniaki DLBCL często rozwijają się u osób zakażonych wirusem HIV, co jest efektem głębokiej immunosupresji. U chorych z AIDS ryzyko zachorowania jest niemal 100 razy wyższe niż w populacji ogólnej. Ryzyko to wzrasta również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz u chorych po przeszczepieniach narządów. Immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych wirusem Epstein-Barr, co może prowadzić do transformacji w DLBCL.
Czynniki jatrogenne	Wskazują na ryzyko związane z leczeniem medycznym, które może przyczynić się do rozwoju DLBCL, jak wcześniejsze otrzymywanie chemioterapii, zwłaszcza w połączeniu z radioterapią.

Opracowanie własne na podstawie PTOK 2020, Warzocha 2017

Mutacje genetyczne, w tym translokacje chromosomalne, mają kluczowe znaczenie w rozwoju chłoniaków, takich jak DLBCL [Juszczynski 2020]. Mechanizmy prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów B w DLBCL są podobne, niezależnie od przyczyny i obejmują niestabilność genetyczną oraz zaburzenia regulacji ekspresji onkogenów i genów supresorowych. Mutacje i delecje tych genów mogą prowadzić do utraty normalnych funkcji ich białek, co skutkuje zakłóceniem regulacji cyklu komórkowego oraz proliferacji komórek. W przeciwieństwie do onkogenów, mutacje i delecje genów supresorowych nie są specyficzne dla określonych podtypów DLBCL i zazwyczaj pojawiają się w zaawansowanych stadiach choroby, które są trudne do leczenia [PTOK 2020, Juszczynski 2020].

Aberracje chromosomowe w DLBCL najczęściej dotyczą genów BCL6 lub BCL2 i występują odpowiednio u 30-40% oraz 15-30% chorych na DLBCL. Trzecią pod względem częstości aberracją chromosomalną jest t(8;14), która prowadzi do zwiększonej ekspresji MYC (5-10% chorych na DLBCL). U 5-7% chorych na DLBCL wymienione nieprawidłowości występują jednocześnie. Chłoniaki tego typu wykazują wyjątkowo agresywny przebieg kliniczny [Warzocha 2017].

Najczęstsze rearanżacje genetyczne w DLBCL zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Najczęściej występujące translokacje chromosomowe w DLBCL

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie Juszczynski 2020 oraz Warzocha 2022

3.4. Rozpoznawanie

Wszyscy chorzy z DLBCL powinni być rozpoznawani zgodnie z aktualną klasyfikacją WHO, a wszystkie przypadki DLBCL powinny być analizowane przez zespół wielodyscyplinarny, w skład, którego wchodzi doświadczony hematopatolog, wg zaleceń PTOK z 2020 r. [PTOK 2020].

Zarówno rozpoznanie, jak i leczenie chłoniaków wymaga złożonego i wielodyscyplinarnego podejścia. Szczególnie istotne jest, aby chorzy z podejrzeniem nowotworu byli kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków onkologicznych, gdzie możliwa jest szybkie rozpoznanie i odpowiednie leczenie [Wróbel 2019].

Przed wykonaniem biopsji przeprowadza się wstępną diagnostykę, która koncentruje się na czynnikach niezbędnych do stratyfikacji, takich jak badania obrazowe (tomografia komputerowa (TK) lub rezonans magnetyczny (MRI) o wysokiej rozdzielczości), które pozwalają na lokalizację pierwotnego guza. Dodatkowe badania, takie jak biopsja szpiku, trepanobiopsja, ocena płynu mózgowo-rdzeniowego, pozytonowa tomografia emisyjna (PET), PET-TK oraz PET-MRI, są wykonywane zależnie od lokalizacji podejrzanego ogniska pierwotnego i podejrzenia występowania przerzutów. Badanie PET jest szczególnie przydatne na początku diagnostyki, ponieważ umożliwia ocenę aktywności metabolicznej chłoniaka, co jest pomocne w monitorowaniu leczenia i kontrolowaniu nawrotu choroby [Wróbel 2019].

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

Aby określić podtyp NHL, należy wykonać badanie morfologiczne, fenotypowe oraz molekularne. Badanie morfologiczne obejmuje badanie histopatologiczne oraz cytomorfologiczne natomiast badanie fenotypowe może być przeprowadzone immunohistochemicznie (barwienie na obecność łańcuchów lekkich Ig) lub cytofluorymetrycznie. Badania molekularne (przeprowadzane głównie na świeżym materiale) polegają na przeprowadzeniu reakcji łańcuchowych polimerazy i reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją. Badania molekularne można wykonać również na materiale parafinowym za pomocą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [Wróbel 2019, Warzocha 2017].

W uzasadnionych przypadkach klinicznych zaleca się wykonanie przezklatkowej echokardiografii serca z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory i/lub spirometrii, szczególnie u starszych osób [Warzocha 2017].

W badaniu podmiotowym u chorych z DLBCL należy uwzględnić m.in. wiek, choroby współistniejące, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, zachorowania w rodzinie oraz występowanie objawów ogólnych. Badanie przedmiotowe powinno obejmować ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez ECOG oraz ocenę węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych [Warzocha 2017].

Badanie histopatologiczne mające na celu rozpoznanie wymaga pobrania całego węzła chłonnego lub fragmentu zajętego narządu. Ocena histopatologiczna powinna zostać uzupełniona o badania immunofenotypowe, wykorzystujące monoklonalne przeciwciała nakładane na preparaty histopatologiczne przy pomocy metody immunohistochemicznej lub komórek uzyskanych z materiału biopcyjnego w cytometrii przepływowej [PTOK 2013]. Do rekomendowanych przeciwciał monoklonalnych, które występują zawsze, należą CD20+ oraz PAX-5+, natomiast do podtypu zmiennego należą Bcl-2, Bcl-6, CALLA, MUM.1, CD23, CD5, CD30, IgM, c-myc [Wróbel 2019].

Rozpoznanie NHL postawione przez lokalnego patomorfologa powinno być potwierdzone przez referencyjnego patomorfologa na poziomie krajowym. Obecnie, oprócz parametrów

klinicznych, badania molekularne zaczynają odgrywać rolę w stratyfikacji chorych do grup ryzyka terapeutycznego [Wróbel 2019].

W diagnostyce różnicowej DLBCL należy uwzględnić inne nowotwory, zakażenia oraz choroby autoimmunologiczne. Jeśli występują jedynie objawy ogólne, najpierw należy wykluczyć zakażenie. Rozpoznanie DLBCL jest mało prawdopodobne, jeśli oprócz objawów ogólnych nie występuje limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach [Warzocha 2017].

W celu oceny stopnia zaawansowania chłoniaka DLBCL zaleca się zastosowanie zmodyfikowanej klasyfikacji Ann Arbor wyróżniającej:

- zaawansowanie ograniczone – stopnie I i II, w których zmiany mają średnicę $< 7,5$ cm;
- zaawansowanie rozległe – stopień II z masywnymi zmianami $\geq 7,5$ cm oraz
- zaawansowanie rozległe – stopnie III i IV [PTOK 2020, Warzocha 2017].

Zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano zaleca się przeprowadzenie badania PET-TK u wszystkich chorych, zwłaszcza w przypadku choroby pozawęzłowej. Jeśli PET-TK jest niedostępne, rekomenduje się wykonanie tomografii komputerowej (TK) z kontrastem obejmującej okolice szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy [PTOK 2020, Warzocha 2017].

W przypadku podejrzenia zajęcia okolicy trzewioczaski lub OUN u chorych z DLBCL, zaleca się przeprowadzenie badania MRI oraz TK mózgu, oczodołów i zatok. Jeżeli istnieje podejrzenie zajęcia OUN lub wysokie ryzyko tej lokalizacji, wskazana jest diagnostyczna punkcja lędźwiowa w celu analizy płynu mózgowo-rdzeniowego, z badaniem cytologicznym i cytometrią przepływową, a także podanie metotreksatu dooponowo [PTOK 2020].

Ocena zajęcia szpiku kostnego i rutynowa biopsja szpiku jest obecnie kwestionowana, ponieważ badanie PET-TK często dostarcza wystarczających informacji, wykazując pojedyncze lub mnogie ogniska, a nie rozlany naciek. W przypadku negatywnego wyniku PET lub niemożności przeprowadzenia tego badania, konieczne może być wykonanie trepanobiopsji szpiku kostnego [PTOK 2020, Warzocha 2017]. Biopsja szpiku jest zalecana zwłaszcza w przypadku nawrotu choroby lub oporności na leczenie [PTOK 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Objawy kliniczne zależą od lokalizacji procesu chorobowego. Powiększenie śledziony lub wątroby może powodować dyskomfort w jamie brzusznej, podczas gdy nacieczenie wątroby może prowadzić do wystąpienia żółtaczki. Zaangażowanie szpiku kostnego, obecne u około 15% przypadków, może wywołać leukocytozę, niedokrwistości, małopłytkowości, a rzadziej leukopenię. Niedokrwistość może objawiać się jako przewlekła anemia (ang. *anemia of chronic disorders*), anemia wynikająca z przetrzymywania krwi (w przypadku znacznego powiększenia śledziony lub hiperplazji śledziony) lub anemia z powodu ostrej lub przewlekłej utraty krwi (np. w przypadku lokalizacji chłoniaka w przewodzie pokarmowym lub występowania małopłytkowej skazy krwotocznej) [Warzocha 2017, Warzocha 2022].

Chłoniak DLBCL może lokalizować się w pierścieniu gardłowym Waldeyera a także w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego, zwłaszcza w żołądku (rzadziej w jelicie cienkim i grubym). Objawy to bóle brzucha, krwawienia, objawy niedrożności lub zaburzenia wchłaniania. Powiększenie węzłów chłonnych w jamie brzusznej może prowadzić do ucisku na żyłę główną dolną, co powoduje wodobrzusze i obrzęki kończyn dolnych [Warzocha 2017].

Masa powiększonych węzłów chłonnych w śródpiersiu może prowadzić do rozwinięcia się zespołu żyły głównej górnej, a także powodować wysięk w opłucnej. Zajęcie płuc oraz wysięk opłucnowy mogą być wynikiem nacieku chłoniakowego, zwłaszcza u chorych z przewlekłymi zakażeniami jam ciała [Warzocha 2017].

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (ok. 60%) oraz obecności guza pozawęzłowego (ok. 40%). Powiększone węzły chłonne zazwyczaj nie wywołują bólu, mają średnicę >2 cm, często zlewają się w grupy, a skóra nad nimi pozostaje niezmieniona. W wielu przypadkach chorzy zgłaszają objawy ogólne, jak gorączka, poty nocne i utrata masy ciała. Ze względu na te objawy ważne jest wykluczenie innych przyczyn, w szczególności zakażeń [Warzocha 2017, PTOK 2020].

W rozwoju DLBCL może dojść do zajęcia węzłów chłonnych w przestrzeni zaotrzewnowej. Nacieki z tych obszarów mogą przenikać do kanału kręgowego, wywołując ucisk na rdzeń kręgowy oraz korzenie nerwowe. Objawy neurologiczne o charakterze obwodowym mogą wynikać z nacieku chłoniakowego, patologicznych złamań kręgów lub zespołów paranowotworowych [Warzocha 2017].

Zajęcie OUN w DLBCL najczęściej przejawia się w postaci rozległych nacieków śródmózgowych, które częściej występują u chorych z obniżoną odpornością. Zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych oraz pierwotne chłoniaki mózgowia są znacznie rzadsze, ale mogą również obejmować gałki oczne u osób z prawidłową odpornością. Obecność pozawęzłowych ognisk DLBCL, takich jak zmiany w jądrach, oczodołach, zatokach przynosowych, nerkach, nadnerczach czy kręgosłupie, sprzyja wtórnemu zajęciu OUN. Oprócz wymienionych miejsc, nacieki DLBCL mogą występować również w skórze, gruczołach wydzielania wewnętrznego i zewnętrznego (np. tarczycy, śliniankach) oraz rzadziej w sercu, osierdziu, nerkach, narządach rozrodczych i gruczołach piersiowych [Warzocha 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chorzy na agresywne chłoniaki B-komórkowe, w tym DLBCL, przeżywają od kilku do kilkunastu miesięcy, jeśli nie podejmą terapii. Leczenie powinno być wdrożone jak najszybciej, a celem terapeutycznym u większości chorych powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie w DLBCL zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby oraz czynników rokowniczych [Warzocha 2022, Warzocha 2017].

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI), który w praktyce klinicznej stosuje się od 1993 roku, jest używany do oceny rokowania chorych na DLBCL. Wskaźnik ten uwzględnia kilka czynników, takich jak:

- wiek chorego;
- stopień zaawansowania choroby;
- liczba lokalizacji pozawęzłowych;
- stan ogólnej sprawności chorego;
- aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) [Warzocha 2017].

Niekorzystne czynniki prognostyczne dla chorych z DLBCL wg PTOK 2020 obejmują zaawansowany stan kliniczny zgodnie ze zmodyfikowaną klasyfikacją Ann Arbor (klasyfikacji z Lugano), wysoki wynik w skali IPI oraz dużą masę guza (tzw. masa guza *bulky*), czyli >7,5 cm [PTOK 2020].

Oprócz standardowego IPI dostępne są również modyfikacje tej skali, takie jak zrewidowany IPI, który potwierdził wartość prognostyczną kliniczno-laboratoryjnych parametrów IPI w kontekście terapii R-CHOP, a także NCCN-IPI, który identyfikuje pięć kluczowych czynników prognostycznych dla przeżycia całkowitego, jak: wiek, zaawansowanie choroby, stan sprawności, aktywność LDH w surowicy oraz liczba lokalizacji pozawęzłowych. Na tej podstawie określa się grupy ryzyka (niska, niska pośrednia, wysoka pośrednia, wysoka). Pomimo istnienia tych skal, ich stosowanie nie jest powszechne w codziennej praktyce klinicznej [PTOK 2020, NCI 2024]. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na DLBCL został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na DLBCL

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

Źródło: opracowano na podstawie publikacji Warzocha 2017

Wśród innych czynników prognostycznych u chorych na DLBCL, które nie są uwzględnione w skali IPI, szczególne znaczenie mają podtypy molekularne (GCB vs. ABC) oraz ekspresja białek BCL2, BCL6 i MYC w komórkach chłoniakowych. W ogólnej populacji chorych z DLBCL, pięcioletnie przeżycie jest wyższe w przypadku korzystnego podtypu GCB (62%) w porównaniu do niekorzystnego podtypu ABC (26%). Rola ekspresji białek BCL2 i MYC w rokowaniu DLBCL pozostaje przedmiotem badań, jednak obecność rearanżacji genu MYC (w 5-10% przypadków) wiąże się z gorszym rokowaniem, a pięcioletnie przeżycie wolne od progresji wynosi $\leq 35\%$. Dodatkowo rearanżacja genu MYC koreluje z występowaniem choroby pozawęzłowej, w tym w obrębie OUN. Szczególnie złe rokowanie, gdzie średni czas przeżycia wynosi około 8 miesięcy, dotyczy około 5% chorych, u których stwierdzono podwójną rearanżację genów MYC i BCL2 (ang. *double hit*), a jeszcze gorsze rokowanie występuje w przypadku dodatkowej translokacji genu BCL6 (ang. *triple hit*) [Warzocha 2017, PTOK 2020].

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

Choroba nawrotowa lub oporna

Większość nawrotów choroby występuje w czasie 3 lat od rozpoznania, a jedynie 10% przypadków pojawia się po upływie ponad 5 lat od zakończenia leczenia [PTOK 2020]. Choć terapia 1. linii pozwala wyleczyć 60-70% chorych, to większość pozostałych doświadcza oporności na leczenie oraz osiąga słabe wyniki kliniczne [He 2021]. U około 30-50% chorych leczonych standardową chemioterapią R-CHOP dochodzi do nawrotu choroby lub braku efektywności leczenia [LC 2021].

W przypadku oporności lub nawrotu u chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy są kwalifikowani do intensywnego leczenia, zalecana jest wysokodawkowana chemioterapia wspomagana auto-HSCT. Rokowania dla chorych z nawrotem po auto-HSCT są niekorzystne; jedynie nieliczni reagują na leczenie ratunkowe kolejnej linii i mogą być potencjalnymi kandydatami do allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych (allo-HSCT) [PTOK 2020].

Odsetek przeżyć 1-4 letnich u chorych z DLBCL, którzy zareagowali na leczenie 2. linii, jest mniejsze niż 10% [PTOK 2020]. Czas do nawrotu choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych oraz chemiowrażliwość na leczenie ratunkowe kolejnej linii są kluczowymi czynnikami predykcyjnymi sukcesu terapii. U połowy chorych reagujących na terapię ratunkową, którzy poddali się autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych, prawdopodobnie nastąpi nawrót choroby, z czego jedynie 10% zostanie wyleczonych. Dla pozostałych chorych z DLBCL jedyną szansą na uzyskanie długotrwałych odpowiedzi jest allo-HSCT [LC 2021, PTOK 2020].

Rokowania dla chorych, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii ratunkowej, auto-HSCT i/lub allo-HSCT z powodu wieku, złego stanu ogólnego lub współistniejących schorzeń, są zdecydowanie złe; mediana czasu przeżycia nie przekracza kilku miesięcy [PTOK 2020].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2020 ocenę odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzać według jednolitych kryteriów ustalonych przez Międzynarodową Grupę Roboczą w 2014 roku w Lugano oraz przy użyciu pięciostopniowej skali Deauville [PTOK 2020]. Pełna remisja choroby objawia się całkowitą odpowiedzią metaboliczną, również, jeśli w badaniach TK pozostają masy reszkowe [PTOK 2020]. W tabeli poniżej przedstawiono wytyczne PTOK obrazowego monitorowania postępów choroby.

Tabela 6.
Zalecenia PTOK monitorowania obrazowego chorych po zakończeniu leczenia DLBCL

Stopień rekomendacji	Zalecenia*
Stopień rekomendacji 1A	Po zakończeniu leczenia należy wykonać badanie PET.
Stopień rekomendacji 1C	Etapowe badanie PET nie powinno być podstawą decyzji o zmianie terapii, dlatego też nie jest zalecane.
Stopień rekomendacji 1B	Przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia zaleca się wykonanie biopsji zmian wykrytych w badaniu PET z uwagi na ich różnorodne znaczenie predykcyjne. W przypadku niewielkiego ryzyka zmian rezidualnych można rozważyć ponowne badanie PET po trzech miesiącach.
Stopień rekomendacji 2C	W przypadku wystąpienia rezidualnych zmian PET (+) można rozważyć zastosowanie radioterapii do pierwotnie zajętych miejsc (ISRT) tylko w klinicznie uzasadnionych przypadkach, tj. brak możliwości lub przeciwwskazanie do przeprowadzenia biopsji.

*wyniki badania PET powinny być interpretowane w odniesieniu do innych danych klinicznych i laboratoryjnych

Źródło: Opracowanie własne na podstawie PTOK 2020

Poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria oceny odpowiedzi na leczenie ustalone przez Międzynarodową Grupę Roboczą.

Tabela 7.

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

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
Całkowita	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ¹ w 5-punktowej skali (5PS) ^{2*} z masą resztkową lub bez niej.	- zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do $\leq 1,5$ cm w LDi (najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany); - brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
	Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne
	Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpicz kostny	Brak zmian FDG-awidnych (zmian wykazujących wzmożony wychwyt fluorodeoksyglukozy)	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w immunohistochemii
Częściowa	Rodzaj odpowiedzi	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową.	Wszystkie poniższe: - zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD (suma iloczynów wymiarów prostokątnych mnogich zmian) do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; - jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w TK, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm $\times$ 5 mm; - jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 $\times$ 0 mm; - dla węzłów > 5 mm $\times$ 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów.
	Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale niezwiększone
	Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie śledziony o > 50% długości wykraczającej poza jej prawidłową długość.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpicz kostny	Resztkowy wychwyt powyżej wychwytu prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwytu	n/d

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie PET-TK	Odpowiedź na podstawie TK
		wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyt odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR (jądrowy rezonans magnetyczny), biopsji szpiku lub kontrolnego PET-TK po pewnym czasie.	
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	Rodzaj odpowiedzi	Brak odpowiedzi metabolicznej	Choroba stabilna
	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punkcja 4 lub 5 w 5PS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym.	Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; niespełnione kryteria choroby progresywnej.
	Zmiany niemierzalne	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Powiększenie narządów	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpik kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową.	n/d
Choroba progresywna	Rodzaj odpowiedzi	Progresywna choroba metaboliczna	Choroba progresywna
	Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe. Zmiany pozawęzłowe	Punkcja 4 lub 5 w 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowemu, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia.	Konieczne ≥ 1 kryterium PPD (iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany) z poniższych: - pojedynczy węzeł/zmiana muszą być nieprawidłowe w zakresie: LDi > 1,5 cm i zwiększył się o ≥ 50% od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi (najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi) o 0,5 cm dla zmian ≤ 2 cm, lub o 1 cm dla zmian > 2 cm; - jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony; - jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową; - nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia
	Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych

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

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

²PET 5PS:

1) bez wychwyty powyżej tła;

2) wychwyt śródpiersia;

3) wychwyt >śródpiersia, ale ≤ od wątroby;

4) wychwyt umiarkowanie > od wątroby;

5) wychwyt znacznie wyższy od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka; *przyjmuje się, że wychwyt w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szypiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może przekraczać prawidłowy wychwyt śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach odpowiedź metaboliczną można uznać za całkowitą, jeśli wychwyt w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większy niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki wychwyt fizjologiczny

Źródło: opracowano na podstawie publikacji Lech-Maranda 2015

Po zakończeniu terapii chorzy z DLBCL powinni być monitorowani poprzez badanie lekarskie oraz podstawowe badania laboratoryjne, bez konieczności rutynowego stosowania badań obrazowych [PTOK 2020].

Chorzy z całkowitą odpowiedzią na leczenie powinni być oceniani na podstawie badania podmiotowego oraz fizykalnego, a także dodatkowych badań laboratoryjnych, jak morfologia krwi obwodowej, badania biochemiczne i aktywność dehydrogenazy mleczanowej, co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata, co 6 miesięcy w trzecim roku, a następnie przynajmniej raz w roku lub częściej, jeśli pojawią się odpowiednie wskazania kliniczne [PTOK 2020].

Podstawowym celem opracowywania nowych leków onkologicznych jest poprawa wskaźników wyleczenia i przeżycia chorych, a także zmniejszenie toksyczności terapii, przy jednoczesnym utrzymaniu jej skuteczności na wysokim poziomie. Podobnie jak w innych nowotworach, w DLBCL za główne punkty końcowe jako „złoty standard” uznaje się przeżycie całkowite. Coraz częściej jednak stosowanym pierwszorzędowym punktem końcowym staje się także przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Dodatkowo przy ocenie skuteczności leczenia coraz częściej uwzględnia się wskaźniki odpowiedzi na terapię, takie jak odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) [Raport HTAR-HTAA 2022].

Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego

Monitorowanie chorych na DLBCL określone jest również zapisami Programu Lekowego B.12.FM.

Szczegóły dotyczące monitorowania leczenia w ramach Programu Lekowego w zależności od stosowanej terapii znajdują się w tabeli poniżej

Tabela 8.
Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego

Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Epkorytamab w monoterapii	Glofitamab w monoterapii	Lonkastuksymab tezyryny	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksyrubicyną i prednizonem lub bendamustyną i rytuksymabem	Tisagenlecleucel Aksykabtagen cyloleucel
Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) – badanie przeprowadzane dodatkowo przed każdym podaniem Tafa; 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności ALT, b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) oznaczenie wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia: Badanie przeprowadzone w cyklu 1. przed leczeniem wstępnym oraz przed każdym podaniem glofitamabu, a następnie przed każdym kolejnym cyklem: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności ALT, b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia: Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), b) oznaczenie aktywności γ-glutamylotransferazy (GGTP), c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR,	Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku: 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym), 2) ocena wydolności wątroby: a) oznaczenie aktywności ALT, b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;	Monitorowanie bezpieczeństwa po podaniu CAR-T 1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS (zespołu uwalniania cytokin); 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonać badania: a) CRP (białko C-reaktywne), ferrytyna, LDH, aPTT (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji), międzynarodowy współczynnik znormalizowany,

Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Epkorytamab w monoterapii	Glofitamab w monoterapii	Lonkastuksymab tezyriny	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksyrubicyną i prednizonem lub bendamustyną i rytuksymabem	Tisagenlecleucel Aksykabtagen cyloleucel
3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3, 6, 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby: odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3, 6, 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku progresji choroby: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	w surowicy krwi; 3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu. Badania przeprowadzone przed każdym cyklem:	c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3, 6, 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku progresji choroby: odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	4) oznaczenie stężenia elektrolitów: a) oznaczenie stężenia sodu, b) oznaczenie stężenia potasu. Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).	PT (czas protrombinowy), fibrynogen oraz D-dimer, b) przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi; 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu chorego pod kątem CRS decyduje lekarz; 4) badania wykonywane co najmniej 2 razy w czasie tygodnia od podania leku, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); b) oznaczenie aktywności ALT w surowicy krwi;

Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Epkorytamab w monoterapii	Glofitamab w monoterapii	Lonkastuksymab tezyriny	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksyrubicyną i prednizonem lub bendamustyną i rytuksymabem	Tisagenlecleucel Aksykabtagen cyloleucel
		1) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym). Monitorowanie skuteczności leczenia Badania wykonywane po 3, 6, 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku progresji choroby: 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).			c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; d) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; e) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; f) znaczenie stężenia elektrolitów. Monitorowanie skuteczności leczenia po podaniu CAR-T Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T: 1) TK lub NMR lub PET-TK.
	W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym), oznaczenie aktywności ALT, oznaczenie stężenia bilirubiny, mocznika oraz kreatyniny w surowicy krwi, oznaczenie stężenia elektrolitów, CRP, ferrytyny, LDH, aPTT, PT, fibrynogenu oraz D-dimerów. O częstotliwości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.				

Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	Epkorytamab w monoterapii	Glofitamab w monoterapii	Lonkastuksymab tezyryny	Polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksyrubicyną i prednizonem lub bendamustyną i rytuksymabem	Tisagenlecleucel Aksykabtagen cyloleucel
Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania chorego do leczenia. Z wyjątkiem oceny po 3. cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.					

Źródło: opracowanie własne na podstawie Programu Lekowego B.12.FM

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Rozlany chłoniak z dużych komórek B jest najczęściej występującym agresywnym podtypem NHL, odpowiadającym za około 30-33% wszystkich przypadków tej grupy nowotworów [Singh 2018, Sehn 2021, Al-Hamadani 2015].

Mężczyźni częściej niż kobiety chorują na DLBCL. Ponadto zauważono różnice w częstości występowania DLBCL w różnych grupach etnicznych, z wyższymi wskaźnikami wśród osób rasy białej w porównaniu do rasy czarnej i azjatyckiej w populacjach amerykańskich [SEER 2023, Shenoy 2011]. Częstość występowania DLBCL wzrasta wraz z wiekiem. W Stanach Zjednoczonych najwięcej przypadków rozpoznaje się u osób w wieku 65-74 lata [SEER 2023]. W Europie i Japonii mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi około 70 lat, a w Chinach 55 lat [Smith 2015, Le Guyader-Peyrou 2016, Muto 2018].

Choroby powodujące immunosupresję, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca, HIV/AIDS, dziedziczne zaburzenia immunologiczne oraz immunosupresja po przeszczepieniu narządu, wiążą się z większym ryzykiem rozwoju NHL [Kane 2019, NCI 2024].

Globalne obciążenie NHL oceniono na podstawie danych zebranych przez GLOBOCAN¹, a raport opracowany przez Bray i wsp. z 2018 roku wskazuje, że NHL stanowiło 2,8% wszystkich nowych przypadków nowotworów w 2018 roku i było odpowiedzialne za 2,6% zgonów z powodu chorób onkologicznych. Wskaźnik zachorowalności na NHL standaryzowany względem wieku wyniósł 6,7 na 100 tys. wśród mężczyzn (284 713 nowych przypadków) oraz 4,7 na 100 tys. wśród kobiet (224 877 nowych przypadków). Wskaźniki śmiertelności dla NHL wyniosły 3,3 i 2,0 dla mężczyzn i kobiet. NHL jest trzynastym najczęściej występującym nowotworem na świecie i dwunastą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów [Bray 2018]. Zakładając, że DLBCL stanowi około 30% przypadków NHL, jego częstość występowania wynosi około 1-2 na 100 tys. osób na świecie, natomiast według Orphanet wynosi 1-5 na 10 tys. osób, co kwalifikuje DLBCL jako chorobę rzadką [Orphanet 2024].

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

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. osób rocznie, przy czym wzrasta ona z wiekiem: od 2 na 100 tys. w grupie wiekowej 20-24 lata, 45 na 100 tys. w wieku 60-64 lata, do 112 na 100 tys. wśród osób w wieku 80-84 lata [PTOK 2020].

U około 20-30% chorych z DLBCL dochodzi do nawrotu choroby, a 10-15% wykazuje pierwotną oporność na leczenie [PTOK 2020]. W krajach Unii Europejskiej szacuje się, że częstość nawrotów wynosi około 1 na 100 000 osób rocznie [ESMO 2015]. Ogólnie około 30-40% chorych z DLBCL doświadcza nawrotu lub oporności po 1. linii leczenia, a według niektórych źródeł odsetek ten może wynosić nawet 50% [GELTAMO 2018, LC 2021].

Raport KRN i Narodowego Instytutu Onkologii

Raport przygotowany przez KRN i Narodowy Instytut Onkologii zawierają dane dotyczące nowotworów w Polsce w 2022 roku [NIO 2024].

W tabeli poniżej przedstawiono surowe wskaźniki zachorowalności i umieralności w przypadku chłoniaków nieziarniczych rozlanych (ICD-10 C83) wraz z wartościami współczynników standaryzowanych na populację świata oraz Europy z 2013 roku.

Tabela 9.

Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn i kobiet przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83 w Polsce w 2022 roku

ICD-10	Płeć	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany (wg populacji światowej)	Współczynnik standaryzowany (wg populacji europejskiej z 2013 roku)
Współczynnik zachorowalności na 100 000 osób				
C83	M	5,9	3,6	6,8
	K	4,9	2,4	4,6
Współczynnik umieralności na 100 000 osób				
C83	M	1,4	0,7	1,8
	K	1,1	0,4	1,0

M-mężczyźni, K-kobiety

Źródło: opracowanie własne na podstawie NIO 2024

Dane KRN

Aby oszacować liczbę chorych z DLBCL, wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, zawierające informacje o zachorowalności na podstawie kodów ICD-10. W związku z tym, że KRN nie wyróżnia oddzielnego podkodu dla DLBCL, do celów

szacunkowych zastosowano kod C83, dotyczący chłoniaków ziarnicznych rozlanych [NIO 2024].

Szczegółowe oszacowanie liczebności populacji znajduje się w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Minjuvi], która stanowi integralną część niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono dane z KRN dotyczące liczby zachorowań na DLBCL w latach 2010-2022.

Tabela 10.
Zachorowalność na Chłoniaki nieziarniczne rozlane C83 wg KRN

Rok	Zachorowalność	
	KOBIETY	MĘŻCZYŹNI
2010	773	819
2011	721	783
2012	801	888
2013	761	853
2014	887	865
2015	789	856
2016	717	773
2017	779	851
2018	826	844
2019	791	851
2020	714	784
2021	869	930
2022	949	1 045

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych KRN z dn. 08.01.2025 [KRN 2025]

Dane przedstawione powyżej wykazują, że w kolejnych latach liczba nowo rozpoznanych przypadków chłoniaków nieziarnicznych rozlanych w Polsce wykazuje systematyczny wzrost. Warto jednak zauważyć, że w 2020 roku odnotowano spadek liczby zachorowań, co najprawdopodobniej było wynikiem pandemii COVID-19 [NIO 2024].

Warto także podkreślić, że przedstawione dane dotyczą ogólnej liczby przypadków chłoniaków nieziarnicznych rozlanych, a nie wyłącznie DLBCL [NIO 2024]. Co więcej, dane otrzymane z KRN mogą być niedoszacowane, a ze względu na specyfikę choroby i trudności w diagnostyce różnicowej, istnieje ryzyko przypisania chorych do niewłaściwego kodu ICD-10.

Obciążenie chorobą

DLBCL jest jednym z najczęstszych i najbardziej agresywnych typów chłoniaków nieziarnicznych [NCCN 2025]. Chorzy z opornym lub nawrotowym DLBCL zazwyczaj doświadczają gorszej jakości życia w odniesieniu do zdrowia oraz niższych wyników w różnych aspektach funkcjonowania, w porównaniu do osób z innymi rodzajami nowotworów [Ma 2021].

Rozpoznanie, a potem leczenie choroby nowotworowej wiąże się z dużym obciążeniem psychicznym i fizycznym. Zdiagnozowanie choroby zagrażającej życiu często wywołuje silną reakcję stresową, która w niektórych przypadkach może prowadzić do zespołu stresu pourazowego lub zaburzeń depresyjnych. Przewlekły przebieg choroby i długotrwałe leczenie zakłócają normalne funkcjonowanie chorego, prowadząc do tymczasowego lub stałego wykluczenia go z pewnych ról społecznych oraz rezygnacji z określonych form aktywności. W szczególności dotyczy to kluczowych obszarów życia, takich jak praca zawodowa i życie rodzinne. Chory zmuszony jest zaakceptować ograniczenie swojej sprawności, co wiąże się z koniecznością otrzymywania pomocy od innych osób [Ulaniecka 2021, Gapik 2004].

Większość nawrotów DLBCL pojawia się w czasie pierwszych 24. miesięcy od rozpoczęcia leczenia [Maurer 2014, Maurer 2018]. Z każdą kolejną linią leczenia jakość życia chorych (HRQoL) znacząco się pogarsza. Chorzy leczeni 3. linią mają znacznie gorszą jakość życia niż chorzy poddani leczeniu 1. i 2. linią, nawet jeśli osiągną odpowiedź na leczenie [Wang 2018, Shah 2021, Maziarz 2020, Patrick 2021]. Z raportu z 2022 roku wynika, że 89% osób z chorobami hematologicznymi i nowotworowymi w Polsce, u których rozpoznano chorobę układu krwiotwórczego lub chłonnego, zgłosiło pogorszenie jakości życia związane z diagnozą i terapią [HematoKoalicja 2022].

Analiza Medicare porównała koszty opieki zdrowotnej po leczeniu 1. linii DLBCL u chorych z nawrotem i bez nawrotu. Chorzy z nawrotem ponosili trzykrotnie wyższe miesięczne koszty opieki zdrowotnej, głównie z powodu częstszego hospitalizowania. Z analizy amerykańskiej z lat 2011-2017 wynika, że średnie koszty leczenia w 3. linii były około dwa razy wyższe w przypadku chorych, którzy przeszli autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych, w porównaniu do tych leczonych chemioimmunoterapią lub radioterapią [Tkacz 2020].

Reasumując, chorzy z DLBCL zmagają się z poważnym obciążeniem społecznym, wynikającym z trudności w codziennym funkcjonowaniu oraz zależnością od wsparcia bliskich. Dodatkowo, choroba generuje znaczne obciążenie psychiczne, związane z obniżoną jakością

życia i wyższym poziomem stresu. Chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL stanowią także istotne obciążenie ekonomiczne dla systemu ochrony zdrowia, a koszty te utrzymują się na wysokim poziomie, gdy chory przechodzi do kolejnych linii leczenia [Tkacz 2020].

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

3.7.1. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia DLBCL

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących terapii dorosłych chorych na nawrotową/oporną na leczenie postać DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych. W przypadku braku zaleceń dla analizowanej populacji przedstawiono zalecenia ogólne dla leczenia nawrotowego/opornego na leczenie DLBCL.

Przeszukanie baz informacji medycznej oraz stron internetowych przeprowadzono 28.11.2024² roku, a w jego wyniku odnaleziono liczne dokumenty dotyczące leczenia dorosłych chorych z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL. W celu zaprezentowania jak najbardziej aktualnych wytycznych w niniejszej analizie uwzględniono jedynie dokumenty opublikowane nie później niż w 2020 roku. Ostatecznie do analizy włączono 9 dokumentów, w tym jeden dokument zawierający zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na DLBCL.

² W związku uwagami zawartymi w piśmie WS.423.1.2025.EJ.MN zaktualizowano pierwotnie odnalezione wytyczne NCCN w 2024 r. na wytyczne kliniczne opublikowane przez NCCN w 2025 r.

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
Wytyczne zagraniczne		
NCCN 2025	2025 [NCCN 2025]	Leczenie chłoniaków z komórek B
CCA 2024	2024 [CCA 2024]	Diagnostyka, klasyfikacja i leczenie chłoniaków
DGHO 2024	2024 [DGHO 2024]	Leczenie DLBCL
NCI 2024	2024 [NCI 2024]	Leczenie NHL
SEOM-GOTEL 2023	2023 [SEOM 2023]	Wytyczne dotyczące DLBCL
SMO 2022	2022 [SMO 2022]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
ALA 2021	2021 [ALA 2021]	Diagnostyka i leczenie DLBCL
LC 2021	2021 [LC 2021]	Leczenie nawracającego/ opornego na leczenie DLBCL
Wytyczne polskie		
PTOK 2020	2020 [PTOK 2020]	Wytyczne dotyczące DLBCL

Opcje leczenia nawrotowego DLBCL różnią się w zależności od czasu nawrotu choroby. U chorych z pierwotną chorobą oporną na leczenie lub z nawrotem w czasie <12 miesięcy po leczeniu 1. linii zaleca się leczenie CAR-T (np. aksykabtagen cyloleucel lub lizokabtagen maraleucel). W przypadku nawrotu choroby po 12 miesiącach po terapii 1. linii chorzy mogą otrzymać ratunkową chemioterapię, a następnie chemioterapię w dużych dawkach i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (w przypadku chorych odpowiadających na leczenie chemioterapią).

W przypadku chorych **niekwalifikujących się do przeszczepienia w 2. linii leczenia** preferowane są:

- tafasytamab + lenalidomid (Tafa-Len);
- CAR-T (lizokabtagen maraleucel);
- Pola-BR;

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

- EPCO + GemOx⁴;
- GLOF + GemOx⁴;
- Pola + mosunetuzumab⁴ [NCCN 2025].

Inne zalecane terapie 2. linii obejmują chemioimmunoterapię, w tym schemat R-GemOx (kiedy EPCO lub GLOF nie są dostępne) [NCCN 2025].

W przypadku chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u których nastąpił nawrót choroby po leczeniu 2. linii, jako leczenie **≥3 linii** preferowane są:

- CAR-T (lizokabtagen maraleucel, aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel), jeśli wcześniej nie stosowano;
- epkorytamab;
- glofitamab [NCCN 2025].

Inne rekomendowane schematy leczenia obejmują brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z lenalidomidem oraz rytuksymabem⁴ (w przypadku choroby z aktywnym CD30+) lonkastuksymab tezyryny oraz selineksor. W przypadku chorych na DLBCL niekwalifikujących się do terapii CAR-T wytyczne *NCCN 2025* rekomendują udział w badaniu klinicznym, terapię stosowane w 2. linii leczenia, paliatywną ISRT lub BSC [NCCN 2025].

Również najnowsze wytyczne NCI z 2024 roku wskazują **Tafa-Len** obok Pola-BR jako opcję leczenia w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL. Wytyczne *SEOM-GOTEL 2023* wskazują, że w przypadku wystąpienia nawrotu choroby po chemioterapii w wysokich dawkach i terapii CAR-T lub u chorych, którzy nie kwalifikują się do terapii CAR-T, można zastosować **Tafa-Len**, Pola-BR, piksantron lub paliatywną konwencjonalną chemioterapię w niskich dawkach. Wytyczne *DGHO 2024* również zalecają Tafa-Len, Pola-BR, chemioimmunoterapię lub BSC u chorych niekwalifikujących się do CAR-T, a w przypadku ponownego nawrotu lub oporności na leczenie dodatkowo glofitamab, lonkastuksymab tezyryny i terapie eksperymentalne.

Szczegółowy opis wytycznych klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

⁴ schemat terapeutyczny niezatwierdzony w Unii Europejskiej

Tabela 11.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DLBCL

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
NCCN 2025	Leczenie 2. linii: chorzy na DLBCL pierwotnie oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie <12 miesięcy, kwalifikujący się do terapii CAR-T: • terapia CAR-T: aksykabtagen cyloleucel lub lizokabtagen maraleucel [kategoria 1]; • terapia pomostowa (zazwyczaj ≥ 1 cykli według potrzeby, aż do momentu dostępności terapii CAR-T) [kategoria 2A]: ○ DHA + platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab; ○ GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub gemcytabina, deksametazon, karboplatyna ± rytuksymab; ○ GemOx ± rytuksymab; ○ ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab; ○ Pola-BR (polatuzumab wedotyny) ± bendamustyna ± rytuksymab; bendamustynę należy rozważyć dopiero po leukaferizie; ○ Radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (ISTR) (można stosować w monoterapii lub sekwencyjnie z terapią systemową) Leczenie 2. linii [kategoria 2A]: chorzy pierwotnie oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie <12 miesięcy, niekwalifikujący się do terapii CAR-T: Preferowane schematy leczenia: • EPCO + GemOx; • GLOF + GemOx; • Pola-BR; • Pola + mosunetuzumab; • <u>Tafasytamab + lenalidomid (Tafa-Len)</u> – z wyłączeniem chorych z pierwotnie oporną chorobą; Inne rekomendowane schematy leczenia: • Chemoimmunoterapia (CIT) ○ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; ○ DHA (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyna (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab; ○ ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab; ○ GDP ± rytuksymab lub gemcytabina, deksametazon i karboplatyna ± rytuksymab; ○ GemOx ± rytuksymab (kiedy EPCO lub GLOF nie są dostępne); ○ ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab; ○ MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab. Przydatne w pewnych okolicznościach: • w chorobie z antygenem CD30+: brentuksymab wedotyny;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	• w podtypie non-GCB DLBCL: ibrutynib; • w podtypie non-GCB DLBCL: lenalidomid ± rytuksymab. Inne opcje leczenia: • udział w badaniach klinicznych; • paliatywna ISRT; • BSC. Leczenie 2. linii [kategoria 2A] – chorzy na DLBCL niekwalifikujący się do przeszczepienia (nawrót choroby >12 miesięcy): Preferowane schematy leczenia: • CAR-T (lizokabtagen maraleucel); • EPCO + GemOx; • GLOF + GemOx [kategoria 1]; • Pola-BR; • Pola + mosunetuzumab; • <u>Tafasytamab + lenalidomid (Tafa-Len).</u> Inne rekomendowane schematy leczenia: • Chemioimmunoterapia (CIT) ○ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; ○ GDP ± rytuksymab lub gemcytabina, deksametazon i karboplatyna) ± rytuksymab; ○ GemOx ± rytuksymab (kiedy EPCO lub GLOF nie są dostępne); ○ Rytuksymab. Przydatne w pewnych okolicznościach: • w chorobie z antygenem CD30+: brentuksymab wedotyny; • w podtypie non-GCB DLBCL: ibrutynib; • w podtypie non-GCB DLBCL: lenalidomid ± rytuksymab. Leczenie ≥3. linii [kategoria 2A] – chorzy na DLBCL kwalifikujący się do CAR-T: Preferowane schematy leczenia: • terapie z wykorzystaniem komórek T: ○ CAR-T (lizokabtagen maraleucel, aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel), jeśli wcześniej nie stosowano; ○ bispecyficzna terapia angażująca komórki T (tylko po ≥2 liniach terapii ogólnoustrojowej; w tym chorzy z progresją choroby po przeszczepieniu lub po leczeniu komórkami CAR-T): epkorytamab, glofitamab;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	Inne rekomendowane schematy leczenia: brentuksymab wedotyny + lenalidomid + rytuksymab (w przypadku choroby z aktywnym CD30+), lonkastuksymab tezyryny, selineksor (w tym u chorych z progresją choroby po przeszczepieniu lub terapii CAR-T). Leczenie ≥3. linii [kategoria 2A] – chorzy na DLBCL niekwalifikujący się do przeszczepienia oraz niekwalifikujący się to terapii CAR-T: • udział w badaniu klinicznym; • terapię stosowane w 2. linii leczenia; • paliatywna ISRT; • BSC.
CCA 2024	<u>Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia:</u> Uwzględnienie celów opieki i zapewnienie w odpowiednim czasie szerokiej opieki paliatywnej powinno być priorytetem dla wszystkich chorych z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL, którzy nie kwalifikują się do intensywnej terapii. • Zalecanymi terapiami 2. linii są: R-GemOx – dobrze ugruntowany schemat w leczeniu ambulatoryjnym oparty na pochodnych platyny lepiej tolerowany przez starszych chorych niż inne schematy, takie jak GDP, DHAP lub ICE, chociaż jest związany ze znaczną mielosupresją; • U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL po ≥2 liniach leczenia, którzy już otrzymali lub nie mogą otrzymać terapii komórkami CAR-T zalecane są epkorytamab i glofitamab; • Należy rozważyć polatuzumab, bendamustynę i rytuksymab w przypadku drugiego lub późniejszego nawrotu oraz u chorych, którzy nie kwalifikują się lub nie tolerują R-GemOx lub przeciwciał bispecyficznych; • Aby zastosować leczenie Pola-BR chorzy powinni mieć wynik 0-2 w skali ECOG oraz odpowiednią czynność hematologiczną; • Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem nie jest zatwierdzony ani finansowany w Albercie; • Należy unikać stosowania bendamustyny i tafasytamabu u chorych, u których planowana jest terapia komórkami CAR-T ze względu na ryzyko limfodeplecji i obniżenia stężenia CD19; • Niektórzy chorzy paliatywni w drugim nawrocie lub po drugim nawrocie choroby mogą odnieść objawowe korzyści z monoterapii prednizonem lub codziennej doustnej chemioterapii w niskich dawkach chlorambucylu 0,1 mg/kg/dobę lub etopozynu 50 mg/dobę lub doustnej terapii skojarzonej, takiej jak PEPC; • Radioterapia obszarów pierwotnie zajętych (IFRT) lub miejscowych nawrotów może również przynieść korzyści chorym paliatywnym w drugim nawrocie lub po drugim nawrocie choroby. <u>Chorzy kwalifikujący się do intensywnego leczenia:</u> Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie <12 miesięcy od zakończenia chemioterapii R-CHOP: • Chorzy powinni być kierowani na terapię CAR-T jako terapię 2. linii. Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem choroby po ≥2. linii leczenia: • U każdego sprawnego chorego z nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL, który nie otrzymał CAR-T w 2. linii leczenia, należy wciąć pod uwagę terapię CAR-T w 3. linii leczenia;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	• U chorych, którzy wcześniej otrzymali leczenie CAR-T lub którzy nie kwalifikują się do tej terapii, należy rozważyć terapię przeciwciałami bispecyficznymi (glofitamab lub epkorytamab) lub innymi terapiami paliatywnymi.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
DGHO 2024	<pre> graph TD A[Nawrotowy lub oporny na leczenie DLBCL] --> B[Chorzy kwalifikujący się do terapii CAR-T] A --> C[Chorzy niekwalifikujący się do terapii CAR-T] B --> D[Chorzy pierwotnie oporni na leczenie lub z nawrotem choroby w czasie ≤12 miesięcy] B --> E[Chorzy z nawrotem choroby w czasie >12 miesięcy] D --> F["CAR-T (aksykabtagen cytoleucel lub lizokabtagen maraleucel)"] F --> G[Nawrót lub oporność na leczenie] G --> H[Allogeniczny SCT] G --> I[Epkorytamab Glofitamab] E --> J[Kwalifikacja do autologicznego SCT] E --> K[Brak kwalifikacji do autologicznego SCT] J --> L[Leczenie ratunkowe: schemat oparty o platynę w wysokich dawkach z autologicznym SCT] L --> M[Nawrót lub oporność na leczenie] M --> N[CAR-T] K --> O["Pola-BR Tafa-len CIT"] O --> P[Nawrót lub oporność na leczenie] P --> Q["Epkorytamab Glofitamab Pola-BR Tafa-len Lonkastuksymab CIT Terapie eksperymentalne BSC"] C --> O O --> R["Pola-BR Tafa-len CIT BSC"] R --> S[Nawrót lub oporność na leczenie] S --> Q </pre> Źródło: opracowanie własne na podstawie DGHO 2024

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
NCI 2024	Chorzy z wysokim ryzykiem nawrotu z chorobą pierwotnie oporną lub z nawrotem w czasie 12 miesięcy od R-CHOP: • Terapia CAR-T: aksykabtagen cyloleucel lub lisokabtagen maraleucel (to korzystniejsze schematy w porównaniu z schematami: ICE+rytuksymab, DHAP+rytuksymab, GDP+rytuksymab) [poziom dowodów C1]. Chorzy z nawrotem po auto-SCT: • Terapia CAR-T: aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel lub lisokabtagen maraleucel [poziom dowodów C3]; • Niektórzy chorzy mogą uzyskać trwałą remisję po mieloablacyjnym lub niemieloablacyjnym allo-SCT [poziom dowodów C3]. Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem DLBCL niekwalifikujący się do przeszczepienia: • Tafa-Len [poziom dowodów C3]; • Pola-BR [poziom dowodów C1]; • Ionkastuksymab tezyryny [poziom dowodów C3]. Wytyczne wskazują również na stosowanie schematu lenalidomid + rytuksumab [poziom dowodów C3], m.in. u starszych chorych na DLBCL oraz radioterapię paliatywną. Chorzy oporni na leczenie lub z nawrotem DLBCL: • glofitamab [poziom dowodów C3]; • epkorytamab [poziom dowodów C3].
SEOM-GOTEL 2023	Chorzy na nawrotową lub oporną na leczenie postać DLBCL • u wybranych chorych w przypadku pierwszego nawrotu lub oporności na leczenie, należy zastosować chemioterapię 2. linii, a następnie u chorych wykazujących chemowrażliwość chemioterapię w wysokich dawkach (HDC) [rekomendacja IIA]; • u chorych z pierwszym nawrotem lub opornością na leczenie, którzy nie są kandydatami do HDC, należy rozpocząć konwencjonalną chemioterapię 2. linii [rekomendacja IIIA]; • w pierwszym nawrocie DLBCL nie zaleca się leczenia terapią CAR-T (zalecenie może ulec zmianie) [rekomendacja IIC]; • u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub u których wystąpił nawrót po HDC, można rozważyć leczenie CAR-T [rekomendacja IIIA]; • w przypadku wystąpienia nawrotu choroby po chemioterapii w wysokich dawkach i terapii CAR-T lub u chorych niekwalifikujących się do terapii CAR-T, można zastosować Tafa-Len, Pola-BR, piksantron lub paliatywną konwencjonalną chemioterapię w niskich dawkach. Szczególnie zaleca się leczenie przeciwciałami bispecyficznymi lub innymi nowymi lekami w ramach badania klinicznego [rekomendacja IIIA].
SMO 2022	Brak sprecyzowanych zaleceń dla populacji chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia. • U chorych na nawrotowy/ oporny na leczenie DLBCL kwalifikujących się do przeszczepienia zaleca się leczenie ratunkową chemioterapią (schemat GDP±R ze względu na niższe ryzyko wystąpienia neutropenii i łatwość podania w warunkach ambulatoryjnych). Inne opcje obejmują schemat: R±ICE, R±DHAP oraz skierowanie do ośrodka transplantacyjnego w przypadku odpowiedzi całkowitej lub częściowej na leczenie [konsensus: 100% zgodności];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	• U chorych z nawrotowym/ opornym na leczenie DLBCL po niepowodzeniu leczenia ratunkowego 1. linii należy wdrożyć leczenie paliatywne. Jeśli chory wyraża chęć kontynuacji leczenia z zamiarem wyleczenia, należy rozważyć skierowanie go do ośrodka o zwiększonych zasobach [konsensus: 100% zgodności]; • U chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie po 2. linii zaleca się leczenie auto-HSCT. Leczenie auto-HSCT nie jest wskazane u chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie po 1. linii leczenia [konsensus: 100% zgodności].
ALA 2021	Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia: • U osób z rozpoznaniem nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL, jeśli jest to możliwe, udział w badaniu klinicznym powinien być traktowany priorytetowo jako początkowa interwencja terapeutyczna; • W przypadku niektórych chorych terapia CAR-T stanowi realną metodę leczenia; w związku z tym wskazane jest podjęcie wczesnego dialogu z placówką terapii CAR-T, jeśli rozważane jest takie leczenie; • Chorem doświadczającym nawrotów o ograniczonym stopniu zaawansowania zaleca się leczenie radioterapią.
LC 2021	Chorzy kwalifikujący się do leczenia intensywnego: Chorzy niekwalifikujący się do przeszczepienia: • Terapia CAR-T jest zalecana dla osób, które kwalifikują się do intensywnego leczenia po nieudanym leczeniu ratunkowym (brak całkowitej/częściowej odpowiedzi) lub nieskutecznym przeszczepieniu komórek macierzystych [kategoria 1]; ◦ Kryteria kwalifikacji do CAR-T: ◦ ≥2. linii leczenia ogólnoustrojowego; ◦ stan sprawności ECOG ≤2; ◦ w wywiadzie brak stosowania immunoterapii adoptywnej komórkami T; ◦ brak aktywnej choroby OUN; ◦ brak istotnych zaburzeń funkcji narządów (według wytycznych); • Chorem doświadczającym nawrotu po terapii CAR-T zaleca się leczenie paliatywne, które mogą obejmować GDP, MEP, ISRT, prednizon, chlorambucyl, etopozyd, doustne schematy skojarzone (takie jak PEPC, cyklofosfamid/Celebrex® (celekoksyb) lub VP16/prednizon) lub udział w badaniach klinicznych; • Osoby, które nie kwalifikują się do terapii CAR-T, powinny otrzymać opiekę paliatywną lub należy rozważyć ich udział w badaniu klinicznym (metody leczenia, takie jak Pola-BR, mogą być dostępne dla tych chorych) [kategoria 2A]. Chorzy niekwalifikujący się do intensywnego leczenia: • Osobom, które nie kwalifikują się do intensywnego leczenia, zaleca się opiekę paliatywną lub wzięcie udziału w badaniu klinicznym.
PTOK 2020	• W przypadkach wymagających pilnej interwencji (leczenie ratunkowe) zaleca się podawanie chemioterapii, która nie wykazuje oporności krzyżowej z wcześniej stosowanymi środkami. Dla osób, które uzyskały pełną odpowiedź na środki terapeutyczne, zaleca się auto-HSCT [IA];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [poziom rekomendacji/siła dowodów]
	• W przypadkach, w których chorzy osiągają częściową odpowiedź po leczeniu ratunkowym, sugeruje się rozpoczęcie chemioterapii kolejnej linii, podczas gdy osoby osiągające całkowitą odpowiedź powinny przejść terapię konsolidacyjną auto-HSCT, którą można rozważyć również u osób wykazujących częściową odpowiedź na leczenie [IIB]; • Przed wykonaniem auto-HSCT zaleca się skanowanie pozytonowej tomografii emisyjnej [IIB]; • W scenariuszach obejmujących lokoregionalne nawroty nowotworu złośliwego, szczególnie tych zidentyfikowanych jako zmiany PET (+) po leczeniu ratunkowym, należy rozważyć włączenie radioterapii okołoprzeszczepowej [IIB]; • Chociaż brakuje jednoznacznych protokołów dotyczących substytucji allo-HSCT zamiast auto-HSCT, tę opcję należy rozważyć w przypadku młodszych chorych wysokiego ryzyka, którzy posiadają niewystarczającą ilość autologicznych hematopoetycznych komórek macierzystych dla auto-HSCT [IIC]; • Niektóre osoby doświadczające nawrotu po auto-HSCT mogą kwalifikować się jako potencjalni kandydaci do dalszego leczenia ratunkowego i allo-HSCT [IIB].

NCCN 2025

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

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

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

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

CCA 2024

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

DGHO 2024

Brak informacji na temat poziomu rekomendacji lub siły zalecenia

NCI 2024

Poziom dowodów C1 – dowody na podstawie serii przypadków lub innych badań obserwacyjnych, w tym badań na przypadkach niewłączanych konsekwentnie, z ocenianymi punktami końcowymi: OS, śmiertelność ogółem, śmiertelność z określonych przyczyn, jakość życia

Poziom dowodów C3 – dowody na podstawie serii przypadków lub innych badań obserwacyjnych, w tym badań na przypadkach niewłączanych konsekwentnie, z ocenianymi punktami końcowymi: odpowiedź guza na leczenie lub jakość życia niespełniająca kryteriów z poziomu A3

SEOM-GOTEL 2023

Do przypisywania poziomów dowodów i stopni zaleceń wykorzystano zalecenia *Infectious Diseases Society of America-US Public Health Service Grading System for Ranking Recommendations in Clinical Guidelines*

SMO 2022

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

ALA 2021

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

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

LC 2021

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

PTOK 2020

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

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

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

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

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

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

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

3.7.2. Finansowanie terapii w Polsce

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

- katalogu chemioterapii C, w tym we wskazaniu:
 - C83 (ICD-10: chłoniaki niezarnicze rozlane);
 - C83.3 (ICD-10: chłoniaki niezarnicze rozlane wielokomórkowe);
- wykazu A;
- Programu Lekowego B.12.FM⁵.

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

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

⁵ Praktyka kliniczna leczenia chłoniaków B-komórkowych w Polsce jest definiowana zapisami Programu Lekowego B.12.FM, który składa się z trzech części:

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

Tabela 12.

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

Schemat/lek	Składowe schematu/lek ⁶	ZOMZ ⁷	ODP ⁸	ICD-10 ⁹
Rytuksymab	rytuksymab	C.51	bezpłatny	C83.3
DHA + pochodna platyny ± rituksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83
	deksametazon	A	ryczałt	nowotwory złośliwe
	cisplatyna/karboplatyna/oksaliplatyna	C.11/C.6/C.46.b	bezpłatny	C83.3/C83/C83.3
ICE ± rituksymab	Ifosfamid	C.31	bezpłatny	C83.3
	karboplatyna	C.6	bezpłatny	C83
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
GDP ± rituksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83
	deksametazon	A	ryczałt	nowotwory złośliwe
	cisplatyna	C.11	bezpłatny	C83.3
ESHAP ± rituksymab	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	metyprednizolon	A	ryczałt	leczenie paliatywne białaczek i chłoniaków u dorosłych
	cytarabina	C.14	bezpłatny	C83.3
	cisplatyna	C.11	bezpłatny	C83.3
GemOx ± rituksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83
	oksaliplatyna	C.46.b	bezpłatny	C83.3
MINE ± rituksymab	Mesna	C.0.08	bezpłatny	środek uroprofilaktyczny po podaniu ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid
	Ifosfamid	C.31	bezpłatny	C83.3
	mitoksantron	**	**	**
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
CEOP ± rituksymab	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	winkrystyna	C.61	bezpłatny	C83.3

⁶ dla rytuksymabu wchodzącego w skład poszczególnych schematów chemioterapii przedstawiono finansowanie tylko jeden raz

⁷ ZOMZ=Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 01.01.2025 r.

⁸ ODP=Poziom odpłatności

⁹ wskazanie refundowane obejmujące wnioskowaną populację

Schemat/lek	Składowe schematu/lek ⁶	ZOMZ ⁷	ODP ⁸	ICD-10 ⁹
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
DA-EPOCH ± rytuksymab	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	winkrystyna	C.61	bezpłatny	C83.3
	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	doksorubicyna	C.20	bezpłatny	C83.3
bendamustyna ± rytuksymab	bendamustyna	C.67	bezpłatny	C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9*
lenalidomid ± rytuksymab	lenalidomid	-	-	brak finansowania
GemVin ± rytuksymab	gemcytabina	C.28	bezpłatny	C83
	winorelbina	-	-	brak finansowania
CEPP ¹⁰ ± rytuksymab	cyklofosfamid	A/C.13	bezpłatny do limitu/bezpłatny	nowotwory złośliwe/C83.3
	etopozyd	C.24	bezpłatny	C83.3
	prednizon	A	bezpłatny do limitu	nowotwory złośliwe
	prokarbazyna	**	**	**
brentuksymab wedotyny	brentuksymab wedotyny	-	-	brak finansowania
ibrutynib	lbrutynib	-	-	brak finansowania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie MZ* oraz *Charakterystyk Produktów Leczniczych*

*w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ) na dzień 01.01.2025 r. nie wyszczególniono kodu C83.3 dotyczącego DLBCL, ale zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.12.FM bendamustyna jest stosowana jako składowa terapii u chorych z DLBCL. Ponadto jej stosowanie było również rozliczane dla skojarzonego schematu bendamustyna + rituksymab według danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [AOTMiT 2021]

**finansowanie w ramach Katalogu refundowanych substancji czynnych – Załącznik do zarządzenia Nr 119/2024/DGL - Część A substancje czynne zawarte w lekach niedopuszczonych do obrotu na terytorium RP

¹⁰ CEPP: schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon

Tabela 13.

Analiza sposobu finansowania w ramach Programu Lekowego B.12.FM nowoczesnych terapii CAR-T, terapii celowanych i piksantronu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B

Schemat/lek	Składowe schematu/lek	ZOMZ ⁷	ODP ⁸	ICD-10 ⁹
CAR T-cell ¹¹	akcykaptagen cytoleucel	B.12.FM	bezpłatny	C83
	lisokaptagen maraleucel	-	-	brak finansowania
	tisagenlecleucel	B.12.FM	bezpłatny	C83
Pola-BR ± rytuksymab ± bendamustyna	polatuzumab wedotyny [^]	B.12.FM	bezpłatny	C83
	rytuksymab	B.12.FM	bezpłatny	C83
	bendamustyna	B.12.FM	bezpłatny	C83
tafasytamab + lenalidomid	tafasytamab	B.12.FM	bezpłatny	C83
	lenalidomid	C.84.d ¹²	bezpłatny	C83
lonkastuksymab tezyryny	lonkastuksymab tezyryny	B.12.FM	bezpłatny	C83
selineksor	selineksor	-	-	brak finansowania
glofitamab	glofitamab	B.12.FM	bezpłatny	C83
epkorytamab	epkorytamab	B.12.FM	bezpłatny	C83
piksantron	piksantron	-	-	brak finansowania

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenie MZ*

[^]polatuzumab wedotyny w ramach Programu Lekowego B.12.FM jest również finansowany w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem w 1. linii leczenia DLBCL

¹¹ Terapia wykorzystująca zmodyfikowane (chimeryczne) limfocyty T

¹² 13.02.2023 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dotyczącą objęcia finansowaniem leków zawierających substancję czynną lenalidomidum w skojarzeniu z tafasytamabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych

3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualną praktykę kliniczną leczenia drugiej linii, chorych na DLBCL w Polsce przedstawiono na podstawie Programu Lekowego B.12.FM.

Do Programu kwalifikują się chorzy spełniający wszystkie kryteria ogólne oraz kryteria szczegółowe dla poszczególnych terapii.

Do ogólnych kryteriów kwalifikacji należą:

- potwierdzony histologicznie DLBCL;
- wiek ≥ 18 r.ż.;
- stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL;
- brak nadwrażliwości na którykolwiek produkt leczniczy lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego;
- nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne ChPL;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- zgoda chorego na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w ≥ 2 . linii leczenia obejmują:

- dla polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem:
 - nawrót lub oporność na zastosowane w wywiadzie leczenie;
 - zastosowanie ≥ 1 linii leczenia w wywiadzie;
 - przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do Programu Lekowego;
 - nieobecność neuropatii obwodowej ≥ 2 stopnia;
 - stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górną granicę normy dla danego laboratorium);

- **dla tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem:**
 - nawrót lub oporność na zastosowane w wywiadzie leczenie;
 - zastosowanie ≥ 1 linii leczenia w wywiadzie;
 - niekwalifikowanie się chorego do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do Programu Lekowego;
- dla epkorytymabu w monoterapii:
 - nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
 - zastosowanie ≥ 2 linii leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie;
 - stosowanie leczenia zawierającego przeciwciało anty-CD20 w wywiadzie;
 - przeciwwskazanie do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w czasie kwalifikacji do Programu Lekowego lub niepowodzenie przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w wywiadzie;
- dla glofitamabu w monoterapii:
 - nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
 - zastosowanie ≥ 2 linii leczenia ogólnoustrojowego w wywiadzie;
- dla lonkastuksymabu tezyryny w monoterapii:
 - nawrót lub oporność na ostatnią linię leczenia zdefiniowaną jako nieosiągnięcie całkowitej remisji;
 - zastosowanie ≥ 2 linii leczenia w wywiadzie.

Ponadto do Programu Lekowego kwalifikowani są również chorzy wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w Programie Lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do Programu Lekowego. Dotyczy każdej z terapii w tej części Programu.

Leczenie w ramach Programu Lekowego powinno trwać do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu chorego z Programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli;
- **tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem** – maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii do

momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;

- epkorytamab w monoterapii – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności;
- glofitamab w monoterapii – maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli (każdy cykl 21-dniowy);
- lonkastuksymab tezyryny w monoterapii – do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Kryteria wykluczenia z Programu obejmują:

- progresję choroby w czasie leczenia;
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych produktów leczniczych lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii;
- wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- okres ciąży lub karmienia piersią;
- brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

3.7.3.1. Wyniki badania ankietowego

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Najczęstszym i najbardziej agresywnym wśród chłoniaków nieziarniczych u osób dorosłych jest DLBCL, który stanowi 80% przypadków chłoniaków agresywnych. Pomimo że u większości chorych jest on uleczalny, w 30-40% przypadków występuje oporność na leczenie lub nawrót choroby po zakończeniu leczenia 1. linii [LC 2021, PTOK 2020]. Przyjmuje się, że 10-20% chorych nie odpowiada na 1. linię leczenia, a u 30% dochodzi do nawrotu choroby [Gisselbrecht 2010, Tilly 2015].

Po niepowodzeniu leczenia 1. linii rokowanie w R/R DLBCL jest szczególnie złe. Tradycyjne opcje leczenia drugiego rzutu obejmują schematy chemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem. Chorzy osiągający całkowitą odpowiedź na leczenie ratunkowe mogą otrzymać leczenie konsolidujące za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i ASCT, w przypadku braku przeciwwskazań wynikających z wieku i chorób współistniejących. Słabe wyniki chorych z opornym DLBCL wykazano w badaniu *SCHOLAR-1*, do którego włączono 636 chorych ze stabilną chorobą lub progresją choroby (raportowaną jako najlepsza odpowiedź na chemioterapię) lub u których wystąpił nawrót choroby w czasie 12 miesięcy od ASCT. W badaniu, ogólny wskaźnik odpowiedzi (ORR) wyniósł 26% (przy czym CR raportowano jedynie u 7% chorych), natomiast mediana całkowitego przeżycia (OS) wyniosła 6,3 miesiąca. Wyniki były konsekwentnie słabe w podgrupach chorych (szczególnie u chorych z czynnikami wysokiego ryzyka, np. IPI>2 lub z nawrotem choroby w czasie 12 mies. od przeszczepienia) [Crump 2017].

Od czasu opublikowania danych z badania *SCHOLAR-1* dostępne stały się nowe terapie 2L, takie jak terapie komórkami CAR-T (wskazane dla chorych z nawrotem choroby w czasie 12 miesięcy od terapii 1L) i Pola-BR (dla chorych R/R niekwalifikujących się do przeszczepienia). Terapie komórkami CAR-T nie są jednak odpowiednie dla wielu chorych, a znaczna część chorych nie reaguje na Pola-BR [Sehn 2020]. Terapie komórkowe CAR-T były badane głównie u kwalifikujących się do przeszczepienia, młodszych chorych z dobrym stanem sprawności (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0-1). Mimo, że u tych chorych osiągane są obiecujące wskaźniki odpowiedzi, ich powszechne stosowanie ograniczone jest przez czasochłonny charakter produkcji komórek CAR-T i potencjalnie zagrażającą życiu toksyczność (zwłaszcza zespół uwalniania cytokin i neurotoksyczność) [Sehn 2020].

Mediana wieku chorych z R/R DLBCL to >70 lat. Chorzy z R/R DLBCL są więc znacznie obciążeni chorobami współistniejącymi i często nie mogą być poddani ASCT czy terapii komórkami CAR-T [NCCN 2025, Sehn 2021, Perrone 2022]. Ponadto oczekiwanie na rozpoczęcie terapii CAR-T u chorych z szybko postępującą chorobą może wymagać dodatkowego zastosowania terapii pomostowych. W konsekwencji, zastosowanie terapii pomostowych może pogorszyć stan sprawności ze względu na działania niepożądane lub nieskuteczność tych terapii, a ostatecznie doprowadzić do braku możliwości kwalifikacji do leczenia [Sehn 2021, Perrone 2022]. U chorych, u których nie można przeprowadzić intensywnego leczenia ratunkowego i auto-HSCT i/lub allo-HSCT ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, rokowanie jest zdecydowanie złe, z medianą czasu przeżycia nieprzekraczającą kilku miesięcy [PTOK 2020]. Istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna na bardziej skuteczne i dobrze tolerowane opcje terapeutyczne dla tych chorych.

Ponadto około 30% chorych z DLBCL otrzymuje leczenie 3. linii [Kanas 2022]. Rokowanie w tej grupie chorych szybko się pogarsza, oczekiwana długość życia wynosi mniej niż 12 miesięcy, a jakość życia jest znacznie obniżona [Ma 2021, Crump 2017, Epperla 2019, Ayers 2020, Ip 2022].

Należy mieć również na uwadze, że proces rozpoznania DLBCL jest dość trudny, jeśli objawom nie towarzyszą limfadenopatia, hepatosplenomegalia i/lub zmiany w innych narządach. Niespecyficzne objawy mogą sugerować szereg innych chorób [Warzocha 2017]. U niemal połowy chorych do rozpoznania dochodzi dopiero, gdy choroba osiąga stadium III-IV. Dla nieleczonej choroby mediana przeżycia wynosi <1 rok [Flowers 2010].

Mając na względzie powyższe, zaprzestanie finansowania tafasytamabu w analizowanej populacji docelowej, tj. u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, znacznie ograniczyłoby możliwości terapeutyczne. Warto podkreślić, że rokowania w R/R DLBCL w przypadku braku kwalifikacji do ASCT są wyjątkowo niekorzystne i brak takiego leczenia spowodowałby wysoką niezaspokojoną potrzebę leczniczą [Salles 2019]. Należy w tym miejscu zaznaczyć, że już w 2022 r. AOTMiT dostrzegła niezaspokojoną potrzebę w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL niekwalifikujących się do ASCT co zostało przedstawione w opracowaniu stanowiącym część Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego [AOTMiT_TLI 2022]. Dodatkowo produkt leczniczy Minjuvi® w 2022 r. uzyskał

pozytywną rekomendację dotyczącą uwzględnienia tego leku w pierwszej kolejności (kategoria A) na wykazie TLI [ORP AOTMiT 2022]. Brak finansowania tafasytamabu miałby szczególnie negatywny wpływ na chorych w 2. linii leczenia, w której opcje terapeutyczne są bardziej ograniczone niż w 3. linii leczenia –

Należy także podkreślić opinie ekspertów klinicznych, które wskazują, że produkt leczniczy Minjuvi® jest szansą dla chorych starszych, obciążonych chorobami współistniejącymi, u których przeprowadzenie ASCT nie jest bezpieczne. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, Tafa-Len jest jedyną opcją terapeutyczną w tej grupie chorych, która zapewnia długotrwałą remisję i dobrą kontrolę choroby. Finansowanie Tafa-Len w Programie Lekowym B.12.FM zwiększa możliwość indywidualizacji leczenia, dzięki możliwości doboru optymalnej dla chorego terapii [Hematoonkologia 2023].

Konieczne wydaje się zatem dalsze finansowanie tafasytamabu, tj. terapii o nowatorskim mechanizmie działania, która zapewnia szansę na długotrwałą odpowiedź, wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz nie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi powodowanymi chemioterapią oraz terapiami CAR-T. Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem wykazał zarówno skuteczność i bezpieczeństwo stosowania, jak i wpływ immunomodulujący u chorych w populacji docelowej. Warto również zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku są obecnie pełniejsze niż w momencie rozpoczęcia refundacji tej terapii i wskazują na korzyści terapeutyczne uzyskiwane u chorych w populacji docelowej.

Reasumując, tafasytamab charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz wykazuje wysoką, długookresową skuteczność. Brak dalszego finansowania produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamabu) w ≥ 2 . linii leczenia chorych z opornym i nawrotowym DLBCL niekwalifikujących się do ASCT, spowodowałby powstanie niezaspokojonej potrzeby leczniczej. Potrzeba ta byłaby szczególnie wysoka w 2. linii leczenia, która oferuje bardziej ograniczone opcje terapeutyczne niż kolejne linie leczenia. W związku z tym zasadne wydaje się przedłużenie finansowania produktu leczniczego Minjuvi® w ramach Programu Lekowego B.12.FM w populacji docelowej.

4. Interwencja – tafasytamab

Tafasytamab uzyskał status leku sierocego w Europejskiej Agencji Leków (EMA) 15.01.2015 roku. Produkt leczniczy Minjuvi® został zarejestrowany w Unii Europejskiej 26.08.2021 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest Incyte Biosciences Distribution B.V.

Produkt leczniczy Minjuvi® dostępny jest w postaci liofilizowanego proszku w kolorze białym do lekko żółtego do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Każda fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 200 mg tafasytamabu. Natomiast po rekonstytucji każdy ml roztworu zawiera 40 mg tafasytamabu.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 16.
Charakterystyka produktu leczniczego Minjuvi®

Kod ATC¹⁴	Kod ATC: L01FX12 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Działanie leku	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez: • zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty Tγδ i fagocyty; • bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Minjuvi® jest wskazany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: • cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu; • cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; • od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Chorzy powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu.

¹⁴ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego lenalidomidu.

Produkt leczniczy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli, następnie po tym czasie leczenie lenalidomidem należy zakończyć.

Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi® w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Minjuvi® jest przeznaczony do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

W przypadku pierwszej infuzji w cyklu 1 szybkość podawania infuzji dożylnej powinna wynosić 70 ml/h przez pierwsze 30 minut. Następnie należy zwiększyć szybkość, aby zakończyć podawanie pierwszej infuzji w czasie 2,5 godziny. Wszystkie kolejne infuzje należy podawać w czasie 1,5 godziny do 2 godzin.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zalecane modyfikacje dawki.

Produktu leczniczego Minjuvi® nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tego samego drenu do infuzji.

Produktu leczniczego Minjuvi® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do 2 godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. W przypadku chorych, u których podczas pierwszych 3 infuzji nie występowały reakcje związane z infuzją, premedykacja przed podaniem kolejnych infuzji jest nieobowiązkowa.

Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon).

Modyfikacja dawki

Modyfikacja dawki tafasytamabu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych¹⁵.

Stopień nasilenia	Modyfikacja dawki
Reakcje związane z infuzją	
Stopień 2 (umiarkowany)	- Natychmiast przerwać leczenie i zastosować leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych. - Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych albo ich złagodzeniu do stopnia 1 wznowić leczenie z szybkością nie większą niż 50% prędkości, przy której wystąpiła reakcja. Jeżeli w czasie godziny u chorego nie wystąpią żadne dodatkowe reakcje, a wyniki pomiaru parametrów życiowych będą stabilne, można zwiększać szybkość podawania infuzji co 30 minut, w zależności od tolerancji, do szybkości, przy której wystąpiła reakcja.
Stopień 3 (ciężki)	- Natychmiast przerwać leczenie i zastosować leczenie objawów przedmiotowych i podmiotowych. - Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych albo ich złagodzeniu do stopnia 1 wznowić leczenie z szybkością nie większą niż 25% prędkości, przy której wystąpiła reakcja. Jeżeli w czasie godziny u chorego nie wystąpią żadne dodatkowe reakcje, a wyniki pomiaru parametrów życiowych będą stabilne, można zwiększać szybkość podawania infuzji co 30 minut,

		w zależności od tolerancji, do maksymalnie 50% szybkości, przy której wystąpiła reakcja. Jeśli reakcja wystąpi ponownie po wznowieniu podawania produktu, należy natychmiast przerwać podawanie infuzji.
	Stopień 4 (zagrożający życiu)	Natychmiast przerwać leczenie i trwale zaprzestać stosowania produktu leczniczego Minjuvi®.
	Supresja szpiku kostnego	
	Liczba płytek krwi <50 000/ μ l	- Wstrzymać podawanie tafasytamabu i lenalidomidu oraz kontrolować morfologię krwi co tydzień do momentu, w którym liczba płytek krwi będzie wynosić co najmniej 50 000/μl. - Jeśli liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq$50 000/μl, wznowić leczenie tafasytamabem w tej samej dawce i lenalidomidem w zmniejszonej dawce. Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.
	Liczba neutrofili <1 000/μl przez co najmniej 7 dni albo Liczba neutrofili <1 000/μl i wzrost temperatury ciała do co najmniej 38°C albo Liczba neutrofili <500/μl	- Wstrzymać podawanie tafasytamabu i lenalidomidu oraz kontrolować morfologię krwi co tydzień do momentu, w którym liczba neutrofili będzie wynosić co najmniej 1 000/μl. - Jeśli liczba neutrofili powróci do wartości $\geq$1 000/μl, wznowić leczenie tafasytamabem w tej samej dawce i lenalidomidem w zmniejszonej dawce. Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Refundacja w ramach Programu Lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)	
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Minjuvi® musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu chorych z nowotworami. Przed podaniem infuzji dożylną produkt Minjuvi® należy odtworzyć i rozcieńczyć. Podczas rekonstrukcji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną. Roztwór przed rozcieńczeniem oraz gotowy roztwór do infuzji nie należy zamrażać. Roztworu nie należy wstrząsać.	
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia w czasie 24 godzin po podaniu infuzji objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, wysypki albo problemów z oddychaniem, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Chorym należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia. Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Nie zaleca się stosowania tafasytamabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.	

¹⁵ Informacje dotyczące modyfikacji dawki lenalidomidu znajdują się w ChPL dla lenalidomidu

	Brak danych dotyczących stosowania tafasytamabu u kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Kobiетom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tafasytamabu. Produkt Minjuvi® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U chorych przyjmujących tafasytamab zgłaszano jednak zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów czy obsługiwanie maszyn. Działania niepożądane tafasytamabu występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują: zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze, w tym zakażenia oportunistyczne zakończone zgonem (np. aspergiloza oskrzelowo-płucna (ICD-10: B44.0), zapalenie oskrzeli (ICD-10: J20.9), zapalenie płuc (ICD-10: J18.9) i zakażenie dróg moczowych (ICD-10: N39.0)), gorączka neutropeniczna (ICD-10: D70.9), neutropenia (ICD-10: D70.9), trombocytopenia (ICD-10: D69.6), niedokrwistość (ICD-10: D64.9), leukopenia (ICD-10: D72.819), hipokaliemia (ICD-10: E87.6), osłabienie łaknienia ((ICD-10: R63.0), duszność (ICD-10: R06.0), kaszel (ICD-10: R05), biegunka (ICD-10: R19.7), zaparcia (ICD-10: K59.0), wymioty (ICD-10: R11), nudności (ICD-10: R11), ból brzucha (ICD-10: R10.9), wysypka (w tym różne rodzaje wysypki, np. wysypka (ICD-10: R21), wysypka plamisto-grudkowa (ICD-10: L30.9), wysypka ze świądem (ICD-10: L29.9), wysypka rumieniowa (ICD-10: L53.9), bóle pleców (ICD-10: M54.9), skurcze mięśni (ICD-10: R25.2), astenia (ICD-10: R53.1), obrzęk obwodowy (ICD-10: R60.0), gorączka (ICD-10: R50.9).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Minjuvi® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Produkt leczniczy Zynlonta® został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana. W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Mogą występować reakcje związane z infuzją, przy czym ich występowanie zgłaszano częściej podczas pierwszej infuzji. Chorych należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi. W trakcie leczenia tafasytamabem zgłaszano neutropenię, w tym gorączkę neutropeniczną. Chorego należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie. Chorzy ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia, w związku z czym należy odpowiednio ich monitorować. Chorych należy monitorować w zakresie nowych neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych lub ich nasilenia, które mogą wskazywać na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię. W trakcie leczenia tafasytamabem chorych należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza. W przypadku narażenia na tafasytamab w okresie ciąży należy monitorować noworodki pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i należy odroczyć szczepienia przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy do momentu, w którym liczba limfocytów B u niemowlęcia powróci do wartości prawidłowej.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Minjuvi® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce z Funduszu Medycznego w ramach Programu Lekowego B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Minjuvi® oraz Obwieszczenia MZ

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania tafasytamabu

4.1.1. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji¹⁶ badanej wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Tafasytamab oceniono w 2022 roku w ramach *Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności*, we wskazaniu: nawrotowa albo oporna na leczenie postaci DLBCL, w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Rada Przejrzystości zarekomendowała uwzględnienie Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem w wykazie TLI o wysokim poziomie innowacyjności w pierwszej kolejności (kategoria A) [AOTMiT_TLI 2022, ORP AOTMiT 2022]. Produkt leczniczy Minjuvi® został objęty finansowaniem od 1 maja 2023 roku.

Dodatkowo, w 2023 roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną rekomendację dla lenalidomidu stosowanego w skojarzeniu z tafasytamabem we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. Zaproponowano również rozszerzenie możliwości stosowania leku we wskazaniu DLBCL u chorych, u których występuje zajęcie OUN lub schorzenia OUN [ORP AOTMiT 2023].

4.1.2. Rekomendacje zagraniczne

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji¹⁷ badanej wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;

¹⁶ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

¹⁷ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

- CADTH¹⁸ (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W ramach przeszukania odnaleziono 5 dokumentów dotyczących finansowania produktu leczniczego Minjuvi® w analizowanej populacji chorych tj. osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, u których nie można wykonać autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

Na stronach NICE, SMC oraz CADTH odnaleziono negatywne rekomendacje, ze względu na ograniczone dowody naukowe pochodzące z jednoramiennego badania *L-MIND* oraz brak wyników dla porównań bezpośrednich względem zasadnych komparatorów [NICE 2023, SMC 2023, CADTH 2022]. Jednocześnie komitet NICE stwierdził, że tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem spełnia kryteria NICE pozwalające uznać go za leczenie przedłużające życie, pod koniec życia chorych [NICE 2023]. Negatywne rekomendacje wskazują na ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Minjuvi®, jednakże warto nadmienić, że zostały one opublikowane w latach 2022-2023, natomiast w 2024 roku opublikowano długoterminowe (okres obserwacji wynoszący 5 lat) wyniki dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu Minjuvi®. Dane te potwierdzają długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo Tafa-Len w leczeniu R/R DLBCL.

Komitet HAS wydał w 2022 roku pozytywną warunkowo rekomendację dla Minjuvi® jedynie jako leczenie 2. linii u chorych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, oraz jako leczenie ≥ 3 . linii, tylko u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia produktami leczniczymi Kymriah® i Yescarta®. W przypadku chorych

¹⁸ od 05.09.2024 roku CADTH zmieniła się w CDA-AMC (ang.-fr. *Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada*)

kwalifikujących się do leczenia produktami leczniczymi Kymriah® i Yescarta® komitet wydał negatywną rekomendację dla refundacji tafasytamabu [HAS 2022].

W wyniku przeszukiwania odnaleziono również 1 dokument wydany przez niemiecką organizację G-BA [G-BA 2022], dotyczący oceny produktu leczniczego Minjuvi®. Organizacja wskazała, że ze względu na brak odpowiednich danych, wykazano niewymierną dodatkową korzyść ze stosowania tafasytamabu w analizowanej populacji chorych [G-BA 2022].

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

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

Tabela 17.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
NICE 2023	Negatywna	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem nie jest rekomendowany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u osób dorosłych, u których nie można wykonać autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Uzasadnienie: Chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy nie mogą przystąpić do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, zwykle otrzymują polatuzumab wedotyny plus rytuksymab i bendamustynę. Dowody kliniczne pochodziły z małego badania, w którym nie porównano bezpośrednio Tafa + Len z żadnym innym leczeniem. Wyniki badania uznano za obiecujące, ponieważ u niektórych osób choroba reaguje na Tafa + Len. Pośrednie dowody sugerują, że osoby otrzymujące Tafa + Len mają więcej czasu do pogorszenia choroby, niż osoby otrzymujące polatuzumab wedotyny + rytuksymab i bendamustynę. Istnieje jednak niepewność co do wyników, ponieważ czas przeżycia osób otrzymujących polatuzumab wedotyny plus rytuksymab i bendamustynę wykorzystane w modelowaniu nie odzwierciedlają rzeczywistych czasów przeżycia leczenia w praktyce klinicznej, w porównaniu z samą bendamustyną i rytuksymabem. Metody zastosowane do porównań pośrednich również nie są jasne. Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem spełnia kryteria NICE pozwalające uznać go za leczenie przedłużające życie pod koniec życia chorych. Wynika to z faktu, że osoby otrzymujące standardowe leczenie (polatuzumab wedotyny + rytuksymab i bendamustyna) w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL prawdopodobnie będą żyły średnio krócej niż 2 lata. Jednak wszystkie szacunki efektywności kosztowej dla Tafa + Len przekraczają zakres, który NICE zwykle uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS w przypadku leczenia u schyłku życia. W związku z tym Tafa + Len nie jest rekomendowany. Ponieważ szacunki opłacalności są wysokie i niepewne, a dalsze dowody prawdopodobnie nie rozwiążą tej niepewności, nie można również zalecić stosowania tego leku w ramach <i>Cancer Drugs Fund</i>.
SMC 2023	Negatywna	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Uzasadnienie: W otwartym, niekontrolowanym badaniu fazy II u chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL, którzy nie kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, Tafa + Len, a następnie monoterapia Tafa wiązały się z obiektywnym odsetkiem odpowiedzi wynoszącym 60%. Przedstawione przez firmę uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, a ponadto firma nie przedstawiła wystarczająco solidnej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		Niniejsza rekomendacja uwzględnia poglądy wyrażone podczas spotkania z udziałem chorych i lekarzy.
CADTH 2022	Negatywna	Nie rekomenduje się refundacji produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem w ramach publicznych planów lekowych w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL nieokreślonego inaczej, w tym DLBCL powstałego z chłoniaka o niskim stopniu złośliwości, który nie kwalifikuje się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Uzasadnienie: W jednym jednoramiennym, otwartym badaniu fazy II (<i>L-MIND</i>; N = 81) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Tafa + Len u dorosłych chorych z DLBCL, u których wystąpił nawrót choroby po lub u których wystąpiła oporność na 1 do 3 wcześniejszych schematów leczenia układowego i którzy nie byli kandydatami do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Chociaż 57,5% chorych z badania <i>L-MIND</i> wykazało obiektywną odpowiedź, istniała duża niepewność co do wielkości korzyści klinicznych bezpośrednio przypisywanych Tafa + Len ze względu na nierandomizowany, nie porównawczy, otwarty projekt badania i małą liczebność próby. Ponadto, ze względu na brak ramienia porównawczego, potencjalne korzyści kliniczne wynikające ze stosowania Tafa + Len w porównaniu z innymi odpowiednimi terapiami porównawczymi były nieznane. W badaniu <i>L-MIND</i> nie oceniano również jakości życia. Dane porównawcze dotyczące bezpieczeństwa były ograniczone, dlatego nie można było wyciągnąć wniosków dotyczących względnego bezpieczeństwa Tafa + Len w porównaniu z innymi terapiami. Dowody kliniczne przeanalizowane przez CADTH nie były wystarczająco mocne, aby wykazać, czy leczenie produktem Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem przynosi korzyści chorym z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL. Nie wiadomo, czy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem prowadziłoby do lepszych wyników chorych w porównaniu z obecnie dostępnymi metodami leczenia. Chorzy wskazali na potrzebę leczenia, które wydłuża przeżycie i remisję, kontroluje objawy choroby, poprawia jakość życia związaną ze zdrowiem i ma mniej skutków ubocznych w porównaniu z obecnymi terapiami. Nie jest jasne, czy Minjuvi® w połączeniu z lenalidomidem spełnia te potrzeby.
HAS 2022	Pozytywna warunkowo	Pozytywna warunkowo opinia dla refundacji Tafa + Len, a następnie Tafa w monoterapii Minjuvi® w leczeniu dorosłych chorych z DLBCL tylko: - jako leczenie 2. linii u chorych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, oraz - jako leczenie ≥3. linii, tylko u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia produktami leczniczymi Kymriah® i Yescarta®. Wydano negatywną opinię dla refundacji w leczeniu ≥3. linii u dorosłych chorych z DLBCL, którzy kwalifikują się do leczenia produktami leczniczymi Kymriah® i Yescarta®. Komitet uzależnia podtrzymanie niniejszej opinii od ponownej oceny Minjuvi® (tafasytamab), w szczególności w oparciu o ostateczne dane, które zostaną przedłożone EMA przez firmę farmaceutyczną w kontekście warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Uzasadnienie: Minjuvi® (tafasytamab) jest alternatywą terapeutyczną u dorosłych chorych z DLBCL:

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		jako leczenie 2. linii u chorych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych, oraz jako leczenie ≥3. linii, tylko u chorych, którzy nie kwalifikują się do leczenia produktami leczniczymi Kymriah® i Yescarta®. Ze względu na brak danych porównawczych z produktami leczniczymi opartymi na komórkach CAR-T zalecanymi obecnie jako leczenie 3. linii, które były przedmiotem jednoczesnego rozwoju, rola Minjuvi® (tafasytamab) pozostaje do wykazania w leczeniu ≥3. linii chorych kwalifikujących się do produktów leczniczych opartych na komórkach CAR-T, tj. u chorych, u których co najmniej dwie linie leczenia systemowego zakończyły się niepowodzeniem, z historią autologicznego przeszczepienia dla kwalifikujących się chorych.
G-BA 2022	Ocena pozytywna z niewymierną dodatkową korzyścią	Eksperti G-BA wskazali na niewymierną dodatkową korzyść Tafa, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na kwantyfikację. Uzasadnienie: Przedstawiono wyniki badania <i>L-MIND</i> w celu wykazania zakresu dodatkowych korzyści ze stosowania Tafa w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL u dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Ponieważ dane z bezpośrednich badań porównawczych nie są dostępne, przedstawiono również pośrednie porównania z zewnętrznymi badaniami kontrolnymi (<i>RE-MIND</i> i <i>RE-MIND2</i>) wraz z dokumentacją. Ogólnie rzecz biorąc, pośrednie porównania między badaniami opierają się na dużych niepewnościach, które wynikają w szczególności z kwestii wystarczającej porównywalności badanych populacji w odniesieniu do istotnego czynnika prognostycznego „czasu między początkowym rozpoznaniem DLBCL a pierwszym nawrotem”. Co więcej, brak jest również oceny i systematycznych badań mających na celu identyfikację potencjalnych czynników zakłócających we wskazaniach terapeutycznych. Ze względu na te niepewności, porównania pośrednie nie są odpowiednie do składania oświadczeń o zakresie dodatkowych korzyści i nie są wykorzystywane do oceny korzyści. W związku z tym kwantyfikacja dodatkowych korzyści nie jest możliwa na podstawie przedstawionych danych. W ocenie ogólnej określono niekwantyfikowalną dodatkową korzyść dla Tafa + Len, a następnie Tafa w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie DLBCL u dorosłych, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych.

5. Komparatory

5.1. Wybór komparatora

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011 z późn. zm.] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Tafasytamab stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii, jest wskazany do stosowania w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Oznacza to, że zarejestrowane wskazanie obejmuje chorych w 2. i kolejnych liniach leczenia.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi *NCCN 2025* leczenie R/R DLBCL w 2. linii zależy od czasu, po którym wystąpił nawrót (>12 miesięcy lub <12 miesięcy), a także od tego, czy leczenie rozpoczęto z zamiarem wykonania ASCT.

W przypadku chorych niekwalifikujących się do ASCT schematy leczenia 2. linii wskazane w wytycznych obejmują:

- terapie celowane: Pola-BR, Tafa + Len, EPCO + GemOx, GLOF + GemOx lub Pola + mosunetuzumab;
 - terapie CAR-T;
-

-
- terapie CIT, w tym np.:
 - GemOx (gemcytabina + oksaliplatyna) ± rytuksymab;
 - CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab;
 - GDP (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna/cisplatyna) ± rytuksymab;
 - rytuksymab w monoterapii.

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

- terapie CAR-T (jeśli nie były stosowane wcześniej);
- epkorytamab;
- glofitamab;
- lonkastuksymab tezyryny;
- selineksor;
- brentuksymab wedotyny + lenalidomid + rytuksymab.

Ponadto w w/w grupie chorych w wytycznych wskazano również alternatywne terapie systemowe dla R/R DLBCL, w tym CIT (wcześniej niestosowane), paliatywną radioterapię i piksantron.

Terapie CIT/CT (w tym m.in. R-GemOx) finansowane są w Polsce w ramach katalogu C (C83.3/83) i A (nowotwory złośliwe). Szczegółowe informacje odnośnie finansowania terapii CIT/CT wraz z podaniem poziomu odpłatności znajdują się w rozdziale 3.7.2.

W Polsce praktykę kliniczną w 2. i kolejnych liniach leczenia kształtują głównie zapisy Programu Lekowego B.12.FM. Zgodnie z zapisami Programu Lekowego w ≥2. linii leczenia stosowane są:

- Pola-BR;
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem;
- aksykabtagen cyloleucelu (od 1 października 2024 r.).

Ze względu na specyfikę populacji leczonej terapią CAR-T oraz fakt, że Axi-cel w ramach 2 linii finansowany jest w Programie Lekowym B.12.FM jedynie w populacji chorych kwalifikujących się do ASCT, Axi-cel nie będzie stanowił komparatora dla Tafa-Len w populacji chorych na tej

linii leczenia. **W związku z powyższym, komparatorem dla Tafa-Len we wnioskowanej populacji chorych (w 2. i kolejnych liniach leczenia) jest Pola-BR finansowany w ramach Programu Lekowego oraz R-GemOX finansowany w ramach katalogu C.** [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W odniesieniu do terapii stosowanych w 3. i kolejnych liniach leczenia, terapiami finansowanymi w ramach Programu Lekowego B.12.FM są:

- tisagenlecleucel;
- epkorytamab (od 1 października 2024 r.);
- glofitamab (od 1 października 2024 r.);
- lonkastuksymab tezyryny (od 1 stycznia 2025 r.).

Ich zastosowanie jest jednak ograniczone do 3. i kolejnych linii leczenia, co częściowo pokrywa się ze wskazaniem dla tafasytamabu. W związku z tym nie można ich wykluczyć jako komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując, biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce, wyniki badania ankietowego oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- terapie celowane:
 - Pola-BR;
 - EPCO;
 - GLOF;
 - LON;

-
- terapie CAR-T:
 - Axi-cel;
 - Tisa-cel;
 - terapie CIT/CT:
 - R-GemOx.

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

5.2. Charakterystyka komparatorów

Tabela 18.

Charakterystyka komparatorów na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*

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

Komparator^	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane	Dawkowanie i sposób przyjmowania
			leukopenię (95%), neutropenię (94%), niedokrwistość (41%) oraz małopłytkowość (26%).	
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL04	Tisagenlecleucel – autologiczna, immunokomórkowa terapia p-nowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T chorego za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy, w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrz-komórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta.	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (niehematologicznymi) u chorych na DLBCL były: zespół uwalniania cytokin (57%), zakażenia (58%), gorączka (35%), biegunka (31%), nudności (29%), uczucie zmęczenia (27%) i hipotensja (25%). Najczęstszymi hematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych były: zmniejszenie liczby limfocytów (100%), zmniejszenie liczby krwinek białych (99%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (99%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (97%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (95%).	<u>Dawka stosowana u dorosłych chorych na DLBCL i chłoniaku grudkowym:</u> dawka mieści się w zakresie od 0,6 do 6 x10 ⁸ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).
Terapie celowane				
Polatuzumab wedotyny (Polivy®)	Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX14	Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaury-statyna E). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B.	Do bardzo często występujących działań niepożądanych należały: zapalenie płuca, zakażenie górnych dróg oddechowych, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, neuropatia obwodowa, kaszel, biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zapalenie błony śluzowej, ból brzucha, łysienie, gorączka, uczucie zmęczenia, astenia, zmniejszenie masy ciała, reakcja związana z infuzją.	<u>DLBCL, chorzy z chorobą nawrotową lub oporną:</u> zalecana dawka produktu leczniczego Polivy® to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.

Komparator^	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane	Dawkowanie i sposób przyjmowania
Bendamustyna				
Bendamustyna (Bendamustine Accord®)	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące Kod ATC: L01A A09	Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie p-nowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.	Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (trombocytopenia, leukopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty). U chorych, u których stosuje się leki alkilujące (w tym bendamustynę) obserwuje się zwiększone ryzyko rozwoju zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej. Do rozwoju wtórnego nowotworu może dojść nawet kilka lat po zakończeniu chemioterapii.	Chlorowodorek bendamustyny w dawce 120 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.
Epkorytamab				
Epkorytamab (Tepkinly®)	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe Kod ATC: jeszcze nie przydzielony	Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD20 i endogennych limfocytów T wykazujących ekspresję CD3 przez epkorytamab, który indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek	Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były zespół uwalniania cytokin (CRS), zmęczenie, neutropenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, ból mięśniowo-szkieletowy, ból brzucha, gorączka, nudności i biegunka.	Epkorytamab należy podawać w 28-dniowych cyklach: <u>Cyklu 1</u> (tygodniowy schemat dawkowania): • w dniu 1.: 0,16mg (dawka początkowa – poziom 1.); • w dniu 8.: 0,8mg (zwiększenie dawki – poziom 2.); • w dniu 15. i 22.: 48mg (pełna dawka). <u>Cykl 2.-3.</u> (tygodniowy schemat dawkowania): W dniach 1., 8., 15. i 22.: 48mg

Komparator^	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane	Dawkowanie i sposób przyjmowania
		wykazujących ekspresję CD20 za pośrednictwem limfocytów T. Region Fc epkorytamabu jest wyciszony, aby zapobiec aktywacji efektorowych mechanizmów odpornościowych niezależnych od celu, takich jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza (ang. complement-dependent cellular cytotoxicity, CDC) i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał (ang. antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).		<u>Cykl 4.-9.</u> (schemat dawkowania co dwa tygodnie): W dniach 1. i 15.: 48mg <u>Cykl 10.+</u> (schemat dawkowania co 4 tygodnie): W dniu 1.: 48mg.
Glofitamab				
Glofitamab (Columvi®)	Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami przeciwnowotworowymi Kod ATC: L01FX28	Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwalentnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowalentnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie z CD20 na limfocycie B i CD3 na limfocycie T, glofitamab pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytolitycznych, co prowadzi do lizy	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były: zespół uwalniania cytokin, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia oraz wysypka. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u $\geq 2\%$ chorych były: zespół uwalniania cytokin (22,1%), posocznica (4,1%), COVID-19 (3,4%), zaostrzenie objawów nowotworu (3,4%), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,1%), neutropenia (2,1%) i wysięk opłucnowy (2,1%).	Dawkowanie produktu leczniczego Columvi rozpoczyna się od schematu stopniowego zwiększania dawki (co ma na celu zmniejszenie ryzyka CRS), prowadząc do zalecanej dawki 30 mg. Lek podawany jest w cyklach: <u>Cykl 1.:</u> - w dniu 1.: leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu; - w dniu 8.: 2,5mg w 4-godzinnej infuzji; - w dniu 15.: 10mg w 4-godzinnej infuzji <u>Cykl 2.:</u>

Komparator^	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane	Dawkowanie i sposób przyjmowania
		limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.		W dniu 1. 30mg w 4-godzinnej infuzji. <u>Cykl 3. do 12.:</u> W dniu 1. 30mg w 2-godzinnej infuzji.
Lonkastuksymab tezyryny				
Lonkastuksymab tezyryny (Zynlonta®)	Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem, inne przeciwciała monoklonalne i połączenia przeciwciała z lekiem, kod ATC: L01FX22	Lonkastuksymabu tezyryny jest koniugatem przeciwciała z lekiem skierowanym przeciwko CD19. Składnik przeciwciała monoklonalnego IgG1 kappa wiąże się z ludzkim CD19, białkiem transbłonowym występującym na powierzchni komórek linii B. Składnikiem małowcząsteczkowym jest SG3199, dimer PBD i środek alkilujący. Po związaniu się z CD19 następuje internalizacja lonkastuksymabu tezyryny, a następnie uwolnienie SG3199 poprzez rozszczepienie proteolityczne. Uwolniony SG3199 wiąże się z rowkiem mniejszym DNA i tworzy wysoce cytotoksyczne sieciowanie między pasmami DNA, powodując następnie śmierć komórki.	Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zwiększona aktywność gamma-glutaminotransferazy (35,8%), neutropenia (34,9%), zmęczenie (30,2%), niedokrwistość (28,8%), małopłytkowość (28,4%), nudności (26,5%), obrzęk obwodowy (23,3%) i wysypka (20,0%).	Zalecana dawka wynosi 0,15 mg/kg mc. co 21 dni przez 2 cykle, a następnie 0,075 mg/kg mc. co 21 dni w kolejnych cyklach aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. LON jest przeznaczony do podania dożylnego. Infuzję podaje się przez 30 minut przez linię infuzyjną.
Składowe schematów CIT/CT				
Gemcytabina (Gemcitabinum Accord®)	Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05	Gemcytabina jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana wewnątrzkomórkowo przez kinazy nukleozydowe do aktywnych nukleozydów: difosforanu i trifosforanu. Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą	Najczęściej nudności z wymiotami lub bez wymiotów, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i alkalicznej fosfatazy, białkomocz i krwimocz, duszność, uczuleniowa wysypka skórna i alergiczna wysypka z towarzyszącym świądem	Zwykle w dawce 1000 mg/m ² pc, podawanej w 30 min. infuzji w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia.

Komparator^	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane	Dawkowanie i sposób przyjmowania
		od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania difosforanu i trifosforanu. Difosforan hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, która jest jedynym katalizatorem reakcji prowadzących do powstawania trifosforanów deoksynukleozydów, wykorzystywanych w syntezie DNA.		
Oksaliplatyna (Oxaliplatinum Accord®)	Pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny, kod ATC: L01XA 03	Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo, że nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że pochodne uwodnione, powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny oddziałują na DNA. W wyniku tego powstają wewnętrz- i międzylańcuchowe połączenia krzyżowe, które powodują przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.	Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia krwi i układu krwiotwórczego (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia układu nerwowego (ostra i nasilająca się podczas podawania kolejnych dawek produktu leczniczego obwodowa neuropatia czuciowa).	Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji chorego. Oksaliplatynę podaje się w trwającym od 2 do 6 godzin wlewie dożylnym. Roztwór do wlewu dożylnego przygotowuje się w 250 ml do 500 ml roztworu 5% (50 mg/ml) glukozy, w celu uzyskania stężenia w granicach od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml; stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej przy stosowaniu dawki oksaliplatyny wynoszącej 85 mg/m ² pc.
Rytuksymab (MabThera®)	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne Kod ATC: L01X C02	Rytuksymab wiąże się swoicie z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych z komórek B.	Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: • działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza); • zakażenia; • zdarzenia sercowo-naczyniowe.	Zalecana dawka wynosi 375 mg/m ² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP).

Komparator^	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Działanie leku	Najczęstsze działania niepożądane	Dawkowanie i sposób przyjmowania
			Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz postępującą leukoencefalopatię wieloogniskową.	

Źródło: opracowanie na podstawie ChPL Yescarta, ChPL Kymriah, ChPL Polivy, ChPL Bendamustine Accord, ChPL Tepkinly, ChPL Columvi, ChPL Gemcitabinum Accord, ChPL Oxaliplatinum Accord, ChPL MabThera, ChPL Zynlonta

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Wytyczne PTOK 2020 zalecają rozpoczęcie terapii chorych z DLBCL niezwłocznie po postawieniu diagnozy. Natomiast u chorych, którzy nie zostali zakwalifikowani do leczenia radykalnego powinno się dążyć do przedłużenia i poprawy jakości ich życia [PTOK 2020].

Ocena skuteczności interwencji w badaniach klinicznych stosowanych w onkologii opiera się głównie na dwóch rodzajach punktów końcowych:

- zorientowane na chorego – odnoszą się do stanu samopoczucia, zdrowia i przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych takie punkty końcowe obejmują OS, PFS oraz jakość życia. Odzwierciedlają one bezpośrednie korzyści kliniczne dla chorego, które wynikają z zastosowania interwencji terapeutycznej;
- zorientowane na nowotwór – obejmują markery biologiczne, najczęściej biochemiczne lub histologiczne. Służą one do określenia odpowiedzi na leczenie [Raport HTAR-HTAA 2022].

Jednym z najważniejszych klinicznie punktów końcowych w chorobach nowotworowych jest przeżycie całkowite (OS). Przeżycie całkowite jest uważane za najbardziej preferowany w ocenie onkologicznej punkt końcowy i jest często stosowany w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018]. Metodologia zastosowana do analizy OS ułatwia oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w określonych odstępach czasowych uwzględniając jednocześnie dane dotyczące chorych, którzy z powodu różnych czynników

przedwcześnie wycofali się z badania. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Raport HTAR-HTAA 2022].

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) jest drugim najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznej. zazwyczaj jest to czas pomiędzy randomizacją oraz wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Charakterystyka PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wywiera bezpośredni wpływ na stan zdrowia i samopoczucie chorego. W związku z powyższymi czasami stanowi jedynie zastępczy punkt końcowy [Raport HTAR-HTAA 2022].

Poza OS i PFS, w chorobach onkologicznych powszechnie stosuje się takie punkty końcowe jak: obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR), całkowita odpowiedź na leczenie (CR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS) [FDA 2018, Raport HTAR-HTAA 2022].

Wiarygodna ocena OS wymaga dużej populacji chorych, a także długiego okresu obserwacji. Z tego powodu często wykorzystuje się w ocenie klinicznej również zastępcze punkty końcowe [Władysiuk 2014, Korn 2020, FDA 2018]. Wśród nich na szczególną uwagę zasługują surogaty przeżycia całkowitego (DFS, ORR), często wykorzystywane w onkologii [Raport HTAR-HTAA 2022]. DFS może być szczególnie przydatnym punktem końcowym, gdy znaczna liczba chorych osiąga CR w wyniku chemioterapii. Czas przeżycia bez objawów choroby (DFS) jest przydatnym punktem końcowym, gdy przeżycie chorych wydłuża się, co sprawia, że punkt końcowy w postaci OS staje się niepraktyczny [FDA 2018].

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

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ].

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

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

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

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

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Minjuvi®, Programu Lekowego B.12.FM oraz wytycznych klinicznych zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 19.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla Tafa-Len

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy na opornego/nawrotowego DLBCL, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) DLBCL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami Programu Lekowego B.12.FM.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. 1. linia leczenia DLBCL, inne chłoniaki NHL. Badania obejmujące wyłącznie populację azjatycką¹⁹.
Interwencja	Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii (Tafa-Len) Zalecana dawka produktu leczniczego Minjuvi® to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu: - cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu; - cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu; - od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Ponadto chorzy powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z ChPL dotyczącą lenalidomidu. Produkt leczniczy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli. Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Chorzy powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego Minjuvi® w monoterapii w dniach	Inna niż wymieniona.

¹⁹ Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjologiczno-demograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w różnych grupach rasowych [Lee 2023]. Badania prowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej nie są zatem reprezentatywne dla populacji polskiej.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. <u>Komentarz:</u> w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe, antagonistów receptora histaminowego H1, antagonistów receptora histaminowego H2, glikokortykosteroidy.	
Komparator ²⁰	• Pola-BR; • Axi-cel • Tisa-cel • EPCO; • GLOF; • CIT/CT, w tym m.in. R-GemOx: (oksaliplatyna, gemcytabina) + rytuksymab.	Nie zgodny z założonymi.
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • odpowiedź na leczenie; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.	Nie zgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne. Opracowania pogładowe. Opisy i serie przypadków. Analizy post hoc
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie Tafa-Len.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Materiały konferencyjne (abstrakty, postery) włączano jedynie w sytuacji, gdy zawierały dane dla dłuższych dat odcięcia niż przedstawione w publikacjach pełnotekstowych lub gdy zawierały wyniki nieopublikowane w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założonymi.

²⁰ Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania przedstawiono w rozdziale 5.2

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nie oceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

Tabela 20.

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

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

8. Spis tabel

Tabela 1. Najczęściej występujące podtypy NHL.....	15
Tabela 2. Warianty morfologiczne DLBCL	17
Tabela 3. Czynniki wpływające na rozwój DLBCL	17
Tabela 4. Najczęściej występujące translokacje chromosomowe w DLBCL	19
Tabela 5. Międzynarodowy Indeks Prognostyczny dla chorych na DLBCL	24
Tabela 6. Zalecenia PTOK monitorowania obrazowego chorych po zakończeniu leczenia DLBCL.....	26
Tabela 7. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji Międzynarodowej Grupy Roboczej	28
Tabela 8. Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego	32
Tabela 9. Liczba zachorowań i zgonów wśród mężczyzn i kobiet przypadająca na 100 000 osób dla rozpoznania o kodzie ICD-10 C83 w Polsce w 2022 roku.....	37
Tabela 10. Zachorowalność na <i>Chłoniaki nieziarnicze rozlane C83</i> wg KRN.....	38
Tabela 11. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia DLBCL	43
Tabela 12. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej w ramach katalogu chemioterapii C oraz wykazu A w Polsce.....	53
Tabela 13. Analiza sposobu finansowania w ramach Programu Lekowego B.12.FM nowoczesnych terapii CAR-T, terapii celowanych i piksantronu w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B	55
Tabela 14. Udział terapii stosowanych w 2. linii leczenia R/R DLBCL.....	59
Tabela 15. Udział terapii stosowanych w ≥3. linii leczenia R/R DLBCL.....	60

Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego Minjuvi®	64
Tabela 17. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	71
Tabela 18. Charakterystyka komparatorów na podstawie <i>Charakterystyk Produktów Leczniczych</i>	78
Tabela 19. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – SLR dla Tafa-Len.....	90
Tabela 20. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	93

9. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Al-Hamadani 2015	Al-Hamadani M., Habermann T. M., Cerhan J. R. i in., <i>Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011</i> , American journal of hematology, 90(9), 790-795, 2015
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
AOTMiT 2021	AOTMiT, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)”</i> https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu 17.01.2025 r.)
AOTMiT_TLI 2022	AOTMiT, Minjuvi (tafasytamab) we wskazaniu: w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr: 15/2022
Ayers 2020	Ayers E.C., Margolis D., Landsburg D.J. <i>Real World Outcomes in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Palliative Intent Therapies</i> . Clin Lymphoma Myeloma Leuk;20:661-667, 2020
BIA Minjuvi	Minjuvi® (tafasytamab) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, Warszawa 2025
Bray 2018	Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., i in. <i>Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries</i> . CA Cancer J Clin.;68(6):394-424, 2018
Cancer Research UK 2020	Cancer Research UK, <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> , https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/non-hodgkin-lymphoma/about (data dostępu: 17.01.2025 r.)
Chojnacki 2016	Chojnacki T., <i>Genetyka i leczenie DLBCL w erze leków ukierunkowanych na cele molekularne</i> , Wojskowy Instytut Medyczny 2016
ChPL Bendamustine Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®
ChPL Columvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Columvi®
ChPL Gemcitabinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®
ChPL Kymriah	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah®
ChPL MabThera	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Minjuvi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/minjuvi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.01.2025 r.)
ChPL Oxaliplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord®
ChPL Polivy	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy®
ChPL Tepkinly	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
ChPL Yescarta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta®
ChPL Zynlonta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Zynlonta®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/zynlonta-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.03.2025 r.)
Crump 2017	Crump M., Neelapu S.S., Farooq U. I in. <i>Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study</i> . Blood;130:1800-8, 2017
Epperla 2019	Epperla N., Badar T., Szabo A. I in. <i>Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation</i> . Blood Adv;3:1661-9, 2019
ESMO 2015	European Society for Medical Oncology, <i>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> , Annals of Oncology, 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download (data dostępu: 13.12 2024 r.)
Flowers 2010	Flowers C.R., Sinha r., Vose J.M. Improving Outcomes for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. CA CANCER J CLIN 2010;60:393–408
Gapik 2004	Gapik L., Kosmala J., <i>Wpływ choroby nowotworowej na sytuację rodzinną i relacje partnerskie pacjentek</i> , Seksuologia Polska, 2(1), 25-29, 2004
GELTAMO 2018	González-Barca E., Coronado M., Martín A. i in., <i>Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) guidelines for the diagnosis, staging, treatment, and follow-up of diffuse large B-cell lymphoma</i> , Oncotarget, Vol. 9, (No. 64), pp: 32383-32399, 2018
Gisselbrecht 2010	Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., i in. <i>Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era</i> . J Clin Oncol 2010 28:4184-4190
Gouveia 2012	Gouveia G. R., Siqueira S. A. C., Pereira, J., <i>Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma</i> , Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 34, 447-451, 2012
He 2021	He M.Y., Kridel R. <i>Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma</i> . Leukemia;35(8):2151-2165, 2021
HematoKoalicja 2022	Borowiak M., Guzy P., Kordecki M., i in., <i>HematoKoalicja – Raport dotyczący sytuacji pacjentów hematologicznych w Polsce</i> , Kraków/Warszawa 2022
Hematoonkologia 2023	Pinkosz K., <i>Hematolodzy chwalą refundację nowego schematu leczenia opornego i nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL)</i> . Prof. Jurczak: „Ten lek od początku był rozwijany w Polsce”, Hematoonkologia 2023
Horn 2015	Horn H., Staiger A.M., Vöhringer M., I in. <i>Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations</i> . Am J Surg Pathol.;39(1):61-6, 2015
Ip 2022	Ip A., Mutebi A., Wang T., I in. <i>Real-World Outcomes in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Standard of Care: A COTA Database Analysis</i> . Presented at ASH. 2978, 2022

Referencja	Opis bibliograficzny
Juszczyński 2020	Juszczyński P., <i>Patogeneza nowotworów układu chłonnego</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 147-170, 2020
Kanas 2022	Kanas G., Ge W., Quek R.G.W. i in., <i>Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025</i> . Leuk Lymphoma;63:54-63, 2022
Kane 2019	Kane E., Painter D., Smith A. i in. The impact of rheumatological disorders on lymphomas and myeloma: a report on risk and survival from the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network. Cancer Epidemiol 2019;59:236-43
King 2020	King JF, Lam JT., <i>A Practical Approach to Diagnosis of B-Cell Lymphomas With Diffuse Large Cell Morphology</i> . Arch Pathol Lab Med. Feb;144(2):160-16, 2020
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 13.12.2024 r.)
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http://id.who.int/icd/entity/1946973604 (data dostępu: 13.12.2024 r.)
Korn 2020	Korn E.L., Freidlin B. <i>Disease Free Survival</i> . Abelloff's Clinical Oncology (Sixth Edition), 2020
KRN 2025	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty, http://onkologia.org.pl/raporty/ (data dostępu: 17.03.2025 r.)
Le Guyader-Peyrou 2016	Le Guyader-Peyrou S., Belot A., Maynadie M. i in., <i>Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies</i> . Rev Epidemiol Sante Publique;64:103-12, 2016
Lech-Maranda 2015	Lech-Marańda E., Warzocha K., <i>Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina—rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano</i> , Hematologia, 6(3), 223-232, 2015
Lee 2023	Lee S., Seeger J.D., <i>Racial disparities in DLBCL: Analysis of SEER data from 2010-2019, HEALTH SERVICES RESEARCH AND QUALITY IMPROVEMENT</i> , ASCO Annual Meeting; 41(16_SUPPL):e18552, 2023
Ma 2021	Ma Q., Bailey A., Milloy N. i in., <i>Real-World Health-Related Quality of Life in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Comparisons with Reference Populations and By Line of Therapy</i> . Blood;138:4111, 2021
Maurer 2014	Maurer M.J., Ghesquières H., Jais J.-P., i in., <i>Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy</i> . J Clin Oncol;32: 1066-1073, 2014
Maurer 2018	Maurer M.J., Ghesquières H., Link B.K., i in., <i>Diagnosis-to-treatment interval is an important clinical factor in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma and has implication for bias in clinical trials</i> . J Clin Oncol;36:1603-1010, 2018
Maziarz 2020	Maziarz R.T., Waller E.K., Jaeger U. i in., <i>Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . Blood Adv;4:629-637, 2020
Muto 2018	Muto R., Miyoshi H., Sato K. i in., <i>Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification</i> . Cancer Med;7:5843-58, 2018
NIO 2024	Wojciechowska U., Didkowska J., Barańska K. i in., <i>Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku</i> , Narodowy Instytut Onkologiczny 2024
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r.

Referencja	Opis bibliograficzny
Orphanet 2024	Orphanet. Diffuse large B-cell lymphoma.: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=544 (data dostępu 13.12.2024 r.)
Patrick 2021	Patrick D.L., Powers A., Jun M.P. i in., <i>Effect of lisocabtagene maraleucel on HRQoL and symptom severity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma</i> . Blood Adv;5:2245-2255, 2021
Perrone 2022	Perrone S., Lopedote P., Levis M. i in., <i>Management of relapsed or refractory large B-cell lymphoma in patients ineligible for CAR-T cell therapy</i> . Expert Rev Hematol.;15(3):215-232, 2022
Program Lekowy B.12.FM	Załącznik B.12.FM., LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85)
PTOK 2013	Warzocha K., Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, <i>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</i> , 2013
PTOK 2020	Warzocha K., <i>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 411-438, 2020
Raport HTAR-HTAA 2022	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Wersja 4.0</i> , HTARegistry, Kraków 2022
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Salles 2019	Salles G., Pettengell R., Cordoba R. i in., <i>Treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma beyond frontline therapy in patients not eligible for stem cell transplantation: a structured review</i> , Leukemia & Lymphoma, 60(7), 1610-1625
SEER 2023	SEER. <i>Cancer Stat Facts: NHL - Diffuse Large B-cell Lymphoma</i> . https://seer.cancer.gov/statfacts/html/dlbcl.html (data dostępu: 13.12.2024 r.)
Sehn 2020	Sehn L. H., Herrera A. F., Flowers C. R. i in., <i>Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Journal of Clinical Oncology 2020, 38(2), 155-165
Sehn 2021	Sehn L.H., Salles G., <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> . N Engl J Med;384:842-858, 2021
Shah 2021	Shah J., Shacham S., Kauffman M. I in., <i>Health-related quality of life and utility outcomes with selinexor in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> . Future Oncol;17:1295-1310, 2021
Shenoy 2011	Shenoy P.J., Malik N., Nooka A. i in., <i>Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States</i> . Cancer;117:2530-40, 2021
Singh 2018	Singh R., Dubey A., Rathore A., i in., <i>Diffuse large B-Cell lymphoma-review</i> . J Med Sci;38:137-43, 2018
Singh 2019	Singh N., Sood R., Agrawal N., i in., <i>Anaplastic Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Single Center Experience</i> . Indian J Hematol Blood Transfus.;35(3):557-560, 2019
Smith 2015	Smith A., Crouch S., Lax S. i in., <i>Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network</i> . Br J Cancer;112:1575-84, 2015
Tilly 2015	Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U., i in. <i>Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up</i> . Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116-v125, 2015

Referencja	Opis bibliograficzny
Tkacz 2020	Tkacz J., Garcia J., Gitlin M. i in., <i>The economic burden to payers of patients with diffuse large B-cell lymphoma during the treatment period by line of therapy</i> . Leuk Lymphoma;61:1601-1609, 2020
Ulaniecka 2021	Ulaniecka N., <i>Doświadczenie choroby nowotworowej – Aspekty psychospołeczne</i> , Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań 2021
Ustawa 2011 z późn. zm.	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wang 2018	Wang H., Manca, Crouch S., i in., <i>Health-state utility values in diffuse large B-cell lymphoma</i> . Value in Health;21:S74, 2018
Warzocha 2017	Warzocha K., Puła B., <i>Rozpoznawanie i leczenie chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B</i> , Hematologia, 8(2), 113-131, 2017
Warzocha 2022	Warzocha K., Chłoniaki nie-Hodgkina, Interna – Mały Podręcznik 2022, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13 . (data dostępu: 13.12.2024 r.)
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., <i>Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce</i> , HTA Consulting 2014
Wróbel 2019	Wróbel, G., Kazanowska, B., Latos-Grażyńska, E. i in., <i>Standardy postępowania w niezłośliwych chłoniakach złośliwych (NHL)</i> , Przegląd Pediatryczny 2019
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ALA 2021	Australasian Lymphoma Alliance, <i>Diffuse large B-cell lymphoma: a consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance</i> , Intern Med J., 52(9):1609-1623, 2021
CADTH 2022	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <i>Reimbursement Recommendation Tafasitamab (Minjuvi)</i> , 2022
CCA 2024	Lymphoma Clinical Practice Guideline LYHE-002 V20 Effective date: October 2024
DGHO 2024	DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> , Onkopedia 2024
G-BA 2022	G-BA, https://www.g-ba.de/beschluesse/5314/ (data dostępu: 13.12.2024 r.)
HAS 2022	HAS, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 30 MARCH 2022, The legally binding text is the original French opinion version tafasitamab MINJUVI 200 mg powder for concentrate for solution for infusion, 2022
LC 2021	Shafey M., Savage K. J., Skrabek P., <i>Canadian evidence-based guideline for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , Lymphoma Canada 2021
NCCN 2025	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 2.2025 – February, 2025
NCI 2024	National Cancer Institute. <i>B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version</i> https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/b-cell-lymphoma-treatment-pdq#section_13.39 (data dostępu: 17.01.2025 r.)
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i> , 2023
ORP AOTMiT 2022	AOTMiT, Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności
ORP AOTMiT 2023	AOTMiT, Opinia Rady Przejrzystości nr 14/2023 z dnia 13 lutego 2023 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną lenalidomidum w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Referencja	Opis bibliograficzny
PTOK 2020	Warzocha K., <i>Chłoniaki rozlane z dużych komórek B</i> , Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja, 6(A), 411-438, 2020
SEOM 2023	Gumà J., Palazón-Carrión N., Rueda-Domínguez A., i in., <i>SEOM-GOTEL clinical guidelines on diffuse large B cell lymphoma (2022)</i> . Clin Transl Oncol.;25(9):2749-2758, 2022
SMC 2023	The Scottish Medicines Consortium, Tafasitamab powder for concentrate for solution for infusion (Minjuvi®), 2023
SMO 2022	Iftikhar R., Mir M.A., Moosajee M., i in., <i>Diagnosis and Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Society of Medical Oncology, Pakistan Society of Hematology, and Pakistan Society of Clinical Oncology Joint Clinical Practice Guideline</i> . JCO Glob Oncol. Sep;7:1647-1658, 2022