

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



BREKSUKABTAGEN AUTOLEUCEL (TECARTUS®) W TERAPII NAWROTOWEGO LUB OPORNEGO NA LECZENIE CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL)

Wersja 1.0



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 24 marca 2025 roku (wersja 1.0)

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. Z o. o.

**ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa**

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja.....	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.2.1. Świat i Europa.....	11
2.2.2. Polska	12
2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	15
2.4. Etiologia i patogeneza	17
2.5. Rozpoznanie.....	18
2.5.1. Diagnostyka	18
2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania	19
2.5.3. Ocena stanu sprawności ECOG	20
2.6. Objawy i przebieg choroby	20
2.7. Rokowanie.....	21
2.8. Leczenie	23
2.8.1. Metody leczenia	23
2.8.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	26
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....	31
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	33
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	33
4.2. Rekomendacje finansowe	35
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	38
5.1. Program lekowy B.12.FM	38
5. [REDAKOWANE]	38
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	41
6.1. Populacja.....	41
6.2. Interwencja	41
6.3. Komparator.....	41
6.4. Punkty końcowe	42

6.5. Metodyka badań	42
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI.....	43
7.1. Breksukabtagen autoleucel	43
7.2. Standardowa terapia	47
8. BIBLIOGRAFIA	49
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	53

Indeks skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BR	Bendamustyna + rytuksymab
BREX	Breksukabtagen autoleucel (Tecartus®)
BSH	Brytyjska Agencja HTA (<i>British Society for Haematology</i>)
CAR-T	Limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym (<i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i>)
CDA-AMC/CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COP	Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
CT	Tomografia komputerowa (<i>computed tomography</i>)
CTH	Chemioterapia (<i>Chemotherapy</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DHAP	Cisplatyna + wysokie dawki cytarabiny + deksametazon
ECOG	Skala ogólnej sprawności pacjenta (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologiczne (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
FCR	Rytuksymab + fludarabina + cyklofosfamid
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HRQOL	Jakość życia związana ze zdrowiem (<i>Health-related quality of life</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid + winkrystyna + doksorubicyna + deksametazon
IARC	Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (<i>International Agency for Research on Cancer</i>)
iBTK	Inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (<i>Bruton's tyrosine kinase inhibitor</i>)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 10 (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wersja 11 (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA (<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
IWG	Międzynarodowa Grupa Robocza (<i>International Working Group</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (<i>Mantle cell lymphoma</i>)
MIPI	Wskaźnik rokowniczy chorych na chłoniaka z komórek płaszczka (<i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>)
NCCN	Narodowa Sieć Ośrodków Onkologicznych w USA (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NHL	Chłoniak nieziarniczy (<i>Non-Hodgkin lymphoma</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PET	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (<i>Positron emission tomography</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-BAC	Rytuksymab + bendamustyna + cytarabina
R-CHOP	Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
R-COP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
R-CVP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
R-DHAP	Rytuksymab + cisplatyna + wysokie dawki cytarabiny + deksametazon
R-HAD	Rytuksymab + deksametazon + cytarabina
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
SoC	Terapia standardowa (<i>Standard of care</i>)
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych będących częścią wniosku o finansowanie breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®, BREX) stosowanego w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK, ang. *Bruton's tyrosine kinase inhibitor*).

Od 1 września 2023 roku breksukabtagen autoleucel (produkt leczniczy Tecartus®) jest refundowany w Polsce w wyżej wymienionym wskazaniu w ramach Funduszu Medycznego. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację raportu HTA.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu MCL (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego opcji terapeutycznych stosowanych w terapii MCL w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania BREX wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać BREX w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL; ang. *mantle cell lymphoma*) to rzadka postać nowotworu układu chłonnego należąca do grupy chorób określanych jako chłoniaki nieziarnicze (NHL; ang. *non-Hodgkin lymphoma*). Każdego roku MCL rozpoznawany jest nawet u ponad 300 pacjentów [1].

MCL stanowi wyzwanie dla współczesnej onkologii, gdyż z jednej strony ma agresywny przebieg, a z drugiej jest nieuleczalny co jest typowe dla chłoniaków o powolnym przebiegu [2]. Przewlekła forma MCL dotyka jedynie około 15% chorych, natomiast u pozostałych choroba ma uporczywie nawrotowy i agresywny przebieg. W przypadku nawrotów, wraz z postępem choroby, okresy kolejnych remisji są

coraz krótsze, a rozwijająca się oporność na standardowe formy terapii ogranicza możliwość uzyskania kolejnych remisji. Mediana przeżycia dla ogółu pacjentów z MCL mieści się w zakresie 3–7 lat, a w przypadku typu indolentnego jest nieco wyższa i wynosi 5–12 lat [3]. Choroba najczęściej jest diagnozowana po 65. roku życia, co ogranicza możliwość stosowania intensywnych schematów chemioterapii. W związku z uporczywym i nawrotowym charakterem choroby jakość życia pacjentów jest na średnim bądź niskim poziomie. Istotne jest aby zadbać o jakość życia pacjentów z MCL [4–6].

Chorzy na MCL mają w Polsce dostęp do leczenia z zastosowaniem immunochemioterapii lub chemioterapii. W przypadku wznowy choroby i oporności na leczenie, która występuje nieuchronnie w miarę trwania choroby i kolejnych nawrotów, dostępne są kolejne programy immunochemioterapii oraz inhibitor kinazy Brutona (iBTK) ibrutynib [7, 8]. Stosowanie ibrutynibu wiąże się z poprawą wyników leczenia pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL tzn. z uzyskiwaniem ogólnych odpowiedzi na leczenie na poziomie 68–80% oraz z 12-miesięcznym przeżyciem pacjentów wynoszącym 77%–87% [6, 9].

Jednak aż u około 20–30% pacjentów występuje pierwotna oporność na iBTK – pacjenci nie uzyskują nawet częściowej odpowiedzi na leczenie tego rodzaju terapią [10]. Pacjenci oporni lub nawracający po leczeniu iBTK do września 2023 roku nie mieli dostępu do skutecznego leczenia przeciwnowotworowego stwarzającego szansę na uzyskanie odpowiedzi na leczenie i poprawę rokowania. Obecnie zastosować u nich można immunochemioterapię lub chemioterapię złożoną z leków refundowanych w ramach katalogu C lub terapię CAR-T Tecartus stanowiącą przedmiot niniejszej analizy i raportu HTA [11].

Według ekspertów w dziedzinie hematologii, przełomowym osiągnięciem w leczeniu nawrotowego lub opornego MCL jest spersonalizowana immunoterapia komórkowa z zastosowaniem limfocytów T z chimerowym receptorem antygenowym (CAR-T; ang. *chimeric antigen receptor T-cell*).

W dniu 14 grudnia 2020 roku Europejska Agencja Leków (EMA; ang. *European Medicine Agency*) zarejestrowała produkt leczniczy Tecartus® (breksukabtagen autoleucel) – pierwszą w historii terapię CAR-T we wskazaniu obejmującym pacjentów z MCL, a dokładniej, pacjentów z obecnością nawrotowego lub opornego MCL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w tym terapii z zastosowaniem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona [12, 13]. Wcześniej, bo 24 lipca 2020 roku terapia Tecartus® została zarejestrowana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA; ang. *Food and Drug Administration*) w nawrotowym i opornym MCL. Rejestracja terapii Tecartus® przez FDA odbywała się w ramach ścieżki przyspieszonego zatwierdzania możliwego poprzez wcześniejsze nadanie tej terapii miana przełomowej (ang. *breakthrough therapy*). Nadanie miana terapii przełomowej ma miejsce w przypadku, gdy wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazywać znaczną poprawę w porównaniu z dostępną terapią w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych. Leki ze statusem terapii przełomowej oceniane są w przyspieszonym trybie, gdyż dotyczą leczenia poważnego stanu chorobowego [14, 15].

Tecartus uzyskał kwalifikację do programu PRIME (wsparcie naukowe i regulacyjne dla leków, które mają szczególny potencjał w zakresie zaspokojenia niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów) w czerwcu 2018 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL.

Skuteczność terapii Tecartus® została potwierdzona w wieloośrodkowym, jednoramiennym badaniu klinicznym II fazy o akronimie ZUMA-2, w ramach którego włączono 74 pacjentów, a terapię otrzymało 68 pacjentów z nawrotem lub opornością po wcześniej zastosowanym leczeniu iBTK (ibrutynib i/lub akalabrutynib). Zgodnie z najnowszymi wynikami badania, obejmującymi medianą obserwacji równą 17,5 miesiąca mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 16,2 miesiąca. Wysoki odsetek pacjentów leczonych produktem Tecartus® uzyskał odpowiedź na leczenie (85% chorych), w tym u około 60% pacjentów odpowiedź miała charakter całkowity. U wszystkich pacjentów leczonych terapią Tecartus® wystąpiło co najmniej 1 zdarzenie niepożądane. Najczęściej obserwowano gorączkę i cytopenię. Zdarzenia neurologiczne wystąpiły u 63% pacjentów, a objawy zespołu uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*) u 91%. Należy podkreślić, że większość CRS zaklasyfikowano jako zdarzenia łagodne lub umiarkowane (85%) [16, 17].

Od 1 września 2023 roku breksukabtagen autoleucel (produkt leczniczy Tecartus®) jest refundowany w Polsce w MCL w ramach Funduszu Medycznego. W 2023 roku oraz w pierwszym półroczu 2024 roku z terapii BREX finansowanej w ramach Funduszu Medycznego skorzystało 12 pacjentów z MCL. W związku ze zbliżającą się datą wygaśnięcia decyzji refundacyjnej przeprowadzono aktualizację pełnego raportu HTA.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) jest rzadkim nowotworem układu chłonnego z dojrzałych komórek B wykazujący cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym i agresywnym. MCL należy do grupy chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*). Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD 10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) MCL przypisywany jest do trzech kodów:

- C83.1 – chłoniak z komórek płaszczu,
- C83.8 – inne postacie chłoniaków nieziarniczych oraz
- C85.7 – inne określone postacie chłoniaków nieziarniczych [18, 19].

Zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym B.12 wskazanie MCL jest przypisane do kodu ICD-10 C85.7 [20], niemniej dawniej MCL był też przypisywany do ww. pozostałych kodów.

Zgodnie z opracowaną w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO; ang. *World Health Organization*) i obowiązującą od 2022 roku nową klasyfikacją ICD-11¹, MCL kwalifikowany jest do kodów 2A85.5 lub XH1VV1 [21].

2.2. Epidemiologia

Na podstawie dostępnych danych literaturowych nie jest możliwe określenie współczynników epidemiologicznych dla MCL. W związku z powyższym, rozdział poświęcony epidemiologii przygotowano w oparciu o dostępne dane dla chłoniaków nieziarniczych (NHL, C82–86, C96), a tam gdzie to możliwe na podstawie odsetka pacjentów z MCL wśród chorych z NHL oszacowano liczebności chorych z MCL.

¹ Klasyfikacja ICD-11 dostępna jest wyłącznie w języku angielskim a prace nad tłumaczeniem jeszcze trwają. Polska tak jak inne kraje ma 5 lat na dostosowanie jej do krajowego systemu opieki zdrowotnej i wdrożenie jej.

2.2.1. Świat i Europa

Chorobowość

Według światowych danych epidemiologicznych GLOBOCAN z 2022 roku, zebranych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*), w 5-letnim okresie obserwacji, rozpowszechnienie chłoniaków nieziarniczych (NHL, ICD-10: C82–86, C96) na świecie wynosiło ponad 1,7 mln przypadków, z czego prawie 1 mln przypadków odnotowano u mężczyzn, a blisko 800 tys. u kobiet (Tabela 1) [22]. MCL stanowi około 5–10% wszystkich przypadków NHL [23, 24].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN w 2022 roku 5-letnia chorobowość na NHL w Europie wynosiła ponad 400 tys. przypadków, a większość chorych stanowili mężczyźni (Tabela 1) [22].

Dane pochodzące z amerykańskiej bazy danych SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazują, że w 2021 roku w USA żyło ponad 800 tys. chorych z NHL [25].

Zachorowalność

Na NHL częściej chorują mężczyźni niż kobiety. Dane SEER z lat 2017–2021 wskazują, iż w USA NHL najczęściej diagnozowano w grupie wiekowej 65–74 lat (28%) z medianą wieku w momencie rozpoznania wynoszącą 68 lat [25].

Dane GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku odnotowano ponad 550 tys. nowych zachorowań na NHL na świecie, z czego ponad 300 tys. u mężczyzn i około 240 tys. u kobiet (Tabela 1). Standaryzowany wiekiem światowy współczynnik zapadalności w 2022 roku wynosił 5,6/100 tys. (6,6/100 tys. u mężczyzn i 4,6/100 tys. u kobiet) [22].

W 2022 roku w Europie odnotowano około 130 tys. nowych zachorowań na NHL (Tabela 1). Zgodnie z danymi GLOBOCAN wskaźniki zachorowalności na NHL w Europie przewyższają średnią światową. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności dla NHL w Europie w 2022 roku wynosił 8,4/100 tys. (10,5/100 tys. u mężczyzn i 6,6/100 tys. u kobiet) [22].

Zgodnie z danymi SEER dla USA, w 2024 roku spodziewanych było ponad 80 tys. nowych zachorowań na NHL, stanowiących 4% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory. Standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na podstawie danych SEER z lat 2017–2021 wynosi 18,6/100 tys./rok. Oszacowywane przez SEER ryzyko rozwoju NHL w ciągu całego życia wynosi około 2% wśród mężczyzn i kobiet [25].

Umieralność

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku na świecie z powodu NHL zmarło około 250 tys. osób, z czego ponad 140 tys. stanowili mężczyźni, a ponad 105 tys. kobiety (Tabela 1). Standaryzowany

wiekami współczynnik umieralności z powodu NHL w 2022 roku wynosił 2,4/100 tys. w populacji ogólnej (3,0/100 tys. u mężczyzn oraz 1,9/100 tys. u kobiet) [22].

Z kolei w 2022 roku w Europie z powodu NHL zmarło ponad 50 tys. osób (Tabela 1). Zgodnie z danymi GLOBOCAN wskaźniki śmiertelności z powodu NHL w Europie były zbliżone do danych światowych. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności z powodu NHL w Europie w 2022 roku wynosił 2,6/100 tys. (3,4/100 tys. u mężczyzn i 1,9/100 tys. u kobiet) [22].

Zgodnie z danymi SEER w 2024 roku w USA spodziewanych było ponad 20 tys. zgonów z powodu NHL, co stanowi ponad 3% wszystkich spodziewanych zgonów z powodu nowotworów. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności na podstawie danych SEER z lat 2018–2022 wynosił 5,0/100 tys./rok [25].

Tabela 1.
Światowe oraz europejskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [22]

Płeć	Zachorowalność		Śmiertelność		5-letnia chorobowość	
	NHL	MCL*	NHL	MCL*	NHL	MCL*
Świat						
Kobiety	242 014	12 101–24 201	106 939	5347–10 694	769 035	38 452–76 904
Mężczyźni	311 375	15 569–31 138	143 740	7187–14 374	969 481	48 474–96 948
Ogółem	553 389	27 669–55 339	250 679	12 534–25 068	1 738 516	86 926–173 852
Europa						
Kobiety	58 615	2931–5862	23 528	1176–2353	194 998	9750–19 500
Mężczyźni	70 800	3540–7080	28 300	1415–2830	235 456	11 773–23 546
Ogółem	129 415	6471–12 942	51 828	2591–5183	430 454	21 523–43 045

* Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że MCL stanowi 5–10% wszystkich NHL [23, 24].

2.2.2. Polska

Chorobowość

Według bazy danych GLOBOCAN 5-letnia chorobowość na NHL (ICD-10: C82–86, C96) w Polsce w 2022 roku wyniosła ponad 13,5 tys. osób (Tabela 2) [22].

Zachorowalność

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2022 roku w Polsce odnotowano ogółem niemal 4 tys. zachorowań na NHL (ICD-10: C82–86, C96; Tabela 3) [26]. Standaryzowane współczynniki zachorowań z powodu NHL w Polsce w 2022 roku wynosiły 0,06–5,53/100 tys. w zależności od kocu ICD-10 przypisanego do NHL (Tabela 4) [26].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN wskaźnik zachorowalności na NHL (ICD-10: C82–86, C96) w Polsce w 2022 roku był niższy od średniej europejskiej (Wykres 1) [22].

Biorąc pod uwagę liczbę zachorowań na NHL pochodzącą z danych NFZ i zakładając, że MCL stanowi 5–10% wszystkich NHL można wnioskować, że w 2022 roku w Polsce liczba zachorowań na MCL wyniosła 192–384 pacjentów (Tabela 3) [23, 24, 26].

Umieralność

Zgodnie z danymi KRN, w 2022 roku w Polsce odnotowano ogółem blisko 1,6 tys. zgonów z powodu NHL (Tabela 3) [26]. Standaryzowane współczynniki umieralności z powodu NHL w Polsce w 2022 roku wynosiły 0,17–2,23/100 tys. w zależności od kocu ICD-10 przypisanego do NHL (Tabela 4) [26].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN wskaźnik śmiertelności z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) w Polsce w 2022 roku odpowiadał średniej europejskiej (Wykres 1) [22].

Biorąc pod uwagę liczbę śmiertelność z powodu NHL pochodzącą z danych NFZ i zakładając, że MCL stanowi 5–10% wszystkich NHL można wnioskować, że w 2022 roku w Polsce zgon z powodu MCL wystąpił u 79–158 pacjentów (Tabela 3) [23, 24, 26].

Tabela 2.
Polskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [22]

Płeć	Zachorowalność	Śmiertelność	5-letnia chorobowość
Kobiety	1 892	1 061	6 113
Mężczyźni	2 277	1 313	7 520
Ogółem	4 169	2 374	13 633

Tabela 3.
Zachorowania i zgony z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) w latach 2019–2022 na podstawie danych KRN [26]

Kod ICD-10	Zachorowalność				Śmiertelność			
	2019	2020	2021	2022	2019	2020	2021	2022
C82	518	499	555	599	146	134	134	125
C83	1690	1552	1870	2049	506	474	422	473
C84	256	248	302	331	142	119	126	127
C85	925	798	907	746	1004	963	803	796
C86	8	11	26	38	0	0	0	0
C96	122	50	53	73	106	113	146	59
SUMA	3519	3158	3713	3836	1904	1803	1631	1580
MCL**	176–352	158–316	186–371	192–384	95–190	90–180	82–163	79–158

** Oszacowanie własne w oparciu o założenie, że MCL stanowi 5–10% wszystkich NHL [23, 24].

Tabela 4.

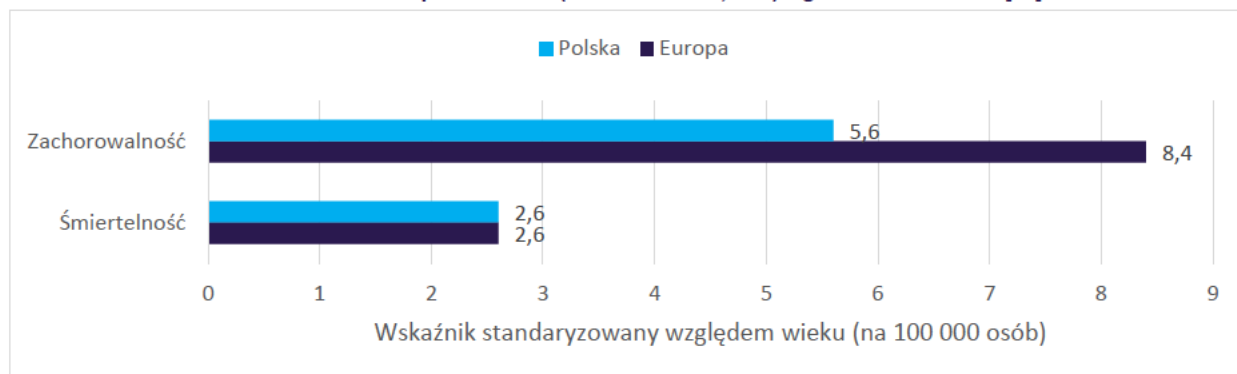
Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) w 2022 roku na podstawie danych KRN [26]

Kod ICD-10	Współczynnik standaryzowany / 100 tys.*	
	Zachorowalność	Śmiertelność
C82	1,55	0,35
C83	5,53	1,33
C84	0,88	0,35
C85	1,08	2,23
C86	0,06	0,00
C96	0,14	0,17

*Standaryzacja: populacja Europy.

Wykres 1.

Wskaźniki zachorowań i śmiertelności z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [22]



Dane Narodowego Funduszu Zdrowia

Dostępne są również dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczebności populacji z rozpoznaniem ICD-10 C85.7, C83.1, C83.8 określonym jako rozpoznanie główne i/lub współistniejące, pochodzące z analizy weryfikacyjnej dla ibrutynibu (Imbruvica) opublikowanej w listopadzie 2022 roku przez AOTMiT. Zgodnie z przytoczonymi danymi liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym obejmującym którykolwiek z wymienionych kodów ICD-10 w 2021 roku wyniosła 9908, a najwięcej rozpoznań dotyczyło kodu C85.7 (Tabela 5) [27].

Tabela 5.

Chorobowość dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C85.7, C83.1 i C83.8 w latach 2017–2021 wg danych NFZ [27]

Liczba pacjentów	2017	2018	2019	2020	2021
C85.7	5524	6338	7481	7848	8129
C83.1	168	156	137	129	171
C83.8	2251	2280	2233	2087	2195
Którykolwiek z powyższych kodów ICD-10	7484	8318	9352	9535	9908

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

MCL podobnie jak inne chłoniaki, wpływa na jakość życia chorych. W związku z istotnością tego obszaru, w pracy Ślusarska 2016 dokonano oceny jakości życia oraz akceptacji choroby pacjentów z różnego rodzaju chłoniakami. Badaniem objęto grupę 105 pacjentów. Zastosowano metodę sondażu diagnostycznego z wykorzystaniem standaryzowanej ankiety jakości życia (skrótowa wersja) WHOQOL-BREF (ang. *The World Health Organization Quality of Life – BREF*) dostosowanej do warunków polskich oraz Skalę Akceptacji Choroby (Acceptance of Illness Scale – AIS). Odpowiedzi zostały ujęte w 5-stopniowej skali (zakres punktacji: 1–5). W każdej z dziedzin pacjenci mogli uzyskać maksymalnie 20 punktów. Wyniki poszczególnych dziedzin mają kierunek pozytywny (im większa liczba punktów, tym wyższa jakość życia). [28]. Średnia ogólna wartość testu WHOQOL-BREF wyniosła 12,26 dla mężczyzn oraz 12,59 dla kobiet. Analiza łączna poszczególnych obszarów ujętych w kwestionariuszu wskazała, że najlepsze wyniki uzyskano w dziedzinie relacji społecznych ($M = 3,33$, $SD = 0,86$) oraz dziedzinie środowiska ($M = 3,20$, $SD = 0,68$). Najgorzej ocenionym obszarem była ogólna percepcja własnego zdrowia. Dziedzina ta uzyskała wartość ($M = 2,66$, $SD = 1,08$) (Tabela 6) [28].

Tabela 6.
Poziom jakości życia w zależności od badanych zmiennych według kwestionariusza oceniającego jakość życia u chorych na chłoniaki (WHOQOL-BREF)

Kategoria	Mężczyźni	Kobiety
	M ± SD	
WHOQOL-BREF	12,26 ± 4,02	12,59 ± 1,10
Dziedzina fizyczna	3,05 ± 1,07	2,91 ± 0,28
Dziedzina psychiczna	2,97 ± 0,82	3,03 ± 0,31
Dziedzina relacji społecznych	3,08 ± 1,30	3,44 ± 0,54
Dziedzina środowiska	3,17 ± 1,12	3,21 ± 0,35
Indywidualna ogólna percepcja jakości życia	2,88 ± 1,56	3,07 ± 0,65
Indywidualna ogólna percepcja własnego zdrowia	2,75 ± 1,59	2,62 ± 0,78

M – średnia, SD – odchylenie standardowe

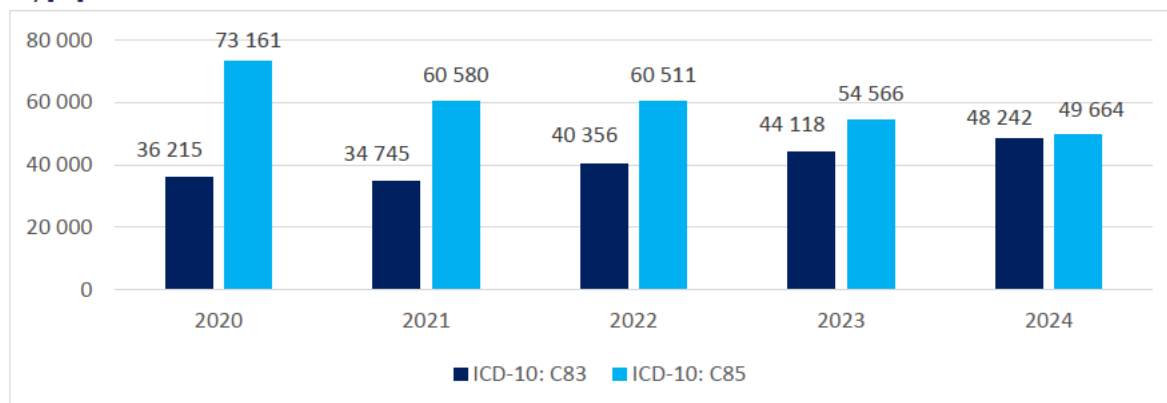
Chłoniaki, w tym MCL generują koszty społeczne i ekonomiczne. Choroba prowadzi nierzadko do utraty zdolności do pracy i konieczności przejścia na świadczenia rentowe. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) chłoniaki nie-Hodgkina rozlane (kod ICD-10: C83) były na przestrzeni 5 lat powodem wydawania rocznie ponad 1500–2000 zaświadczeń dotyczących czasowej niezdolności do pracy. Liczba zaświadczeń lekarskich wydanych z powodu rozpoznania innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C85), wyniosła w roku 2024 od 2 700 do prawie 3 500 (Wykres 3) [29].

W wyniku choroby pacjenci tracą zdolność do pracy i często przechodzą na świadczenia rentowe. Opierając się na danych ZUS chłoniaki nie-Hodgkina rozlane (kod ICD-10: C83) były w 2023 roku

powodem wydania 76 pierwszorazowych orzeczeń lekarskich o niezdolności do pracy. W przypadku rozpoznania ICD-10: C85 w 2023 roku wydano 78 pierwszorazowych orzeczeń rentowych [29].

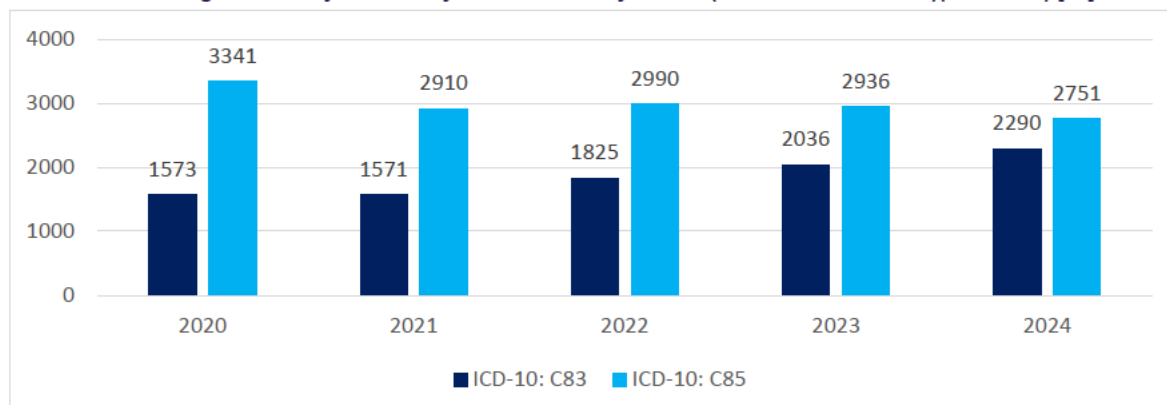
Wykres 2.

Liczba dni absencji chorobowej wykorzystanych w latach 2020-2024 dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85)(dane ZUS) [29]



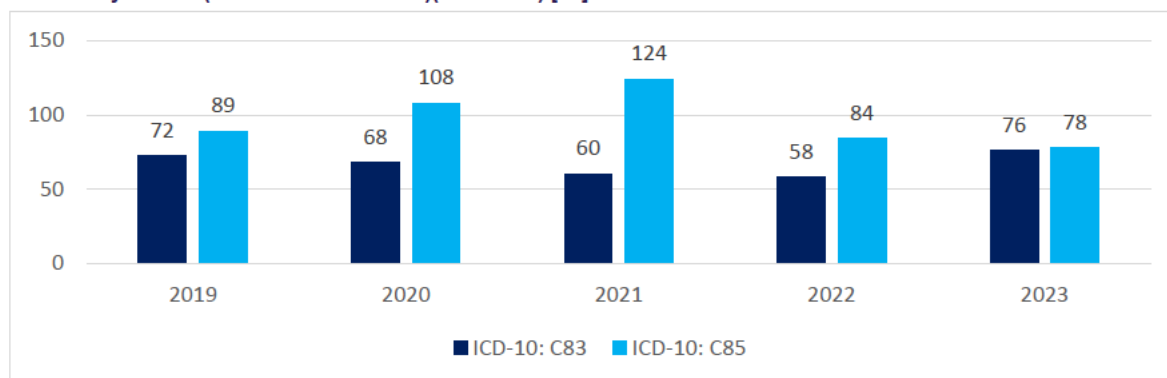
Wykres 3.

Zaświadczenia lekarskie wydane w latach 2020-2024 dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85)(dane ZUS) [29]



Wykres 4.

Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2019-2023 w powodu chłoniaków nie-Hodgkina rozlanych oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85)(dane ZUS) [29]



W publikacji Kabadi 2019 przeanalizowano koszty jakie generuje MCL w Stanach Zjednoczonych. Analizowano dane pacjentów z bazy IQVIA *Real-World Data Adjudicated Claims-US* (wcześniej znanej jako PharMetrics Plus) obejmujące okres od 31 listopada 2012 roku do 31 stycznia 2018 roku. Baza ta zawiera dane dotyczące wniosków o przyznanie świadczeń dla ponad 150 milionów unikalnych ubezpieczonych komercyjnie pacjentów w Stanach Zjednoczonych, w tym dane z 90% szpitali i 80% wszystkich lekarzy w Stanach Zjednoczonych. Ze względu na szeroki zasięg tych danych rekordy w bazie są reprezentatywne dla krajowej populacji ubezpieczonych komercyjnie pod względem wieku i płci osób w wieku 65 lat i młodszych. Zgodnie z uwzględnionymi danymi, miesięczny koszt ogólny leczenia pacjenta z MCL wyniósł 9267 USD, z czego ponad 60% stanowiły koszty ponoszone na leki (koszty farmaceutyczne; Tabela 7) [30].

Tabela 7.
Miesięczne koszty opieki zdrowotnej na pacjenta związane z MCL w Stanach Zjednoczonych [30]

Srednia wartość miesięcznych kosztów opieki zdrowotnej na jednego pacjenta	Koszty związane z MCL (USD) N=1768
Koszt ogólny	9267
Koszty hospitalizacji	2399
Koszty oddziału ratunkowej	8
Koszty wizyt	63
Koszty farmaceutyczne	5645
Koszty innych usług*	1152

*Koszty innych usług obejmują koszty badań laboratoryjnych i patologicznych, radiologię, chirurgię oraz wszystkie inne usługi ambulatoryjne

2.4. Etiologia i patogeneza

Chłoniak to rodzaj nowotworu krwi, który rozwija się, gdy białe krwinki zwane limfocytami rozrastają się w sposób niekontrolowany. MCL jest rodzajem NHL, który rozwija się z komórek B. Nazywa się go "chłoniakiem z komórek płaszczu", ponieważ nieprawidłowe komórki B rozwijają się zwykle w części węzłów chłonnych zwanej "strefą płaszczu" [31].

Zazwyczaj NHL dzieli się na szybko rosnące (chłoniaki o wysokim stopniu złośliwości lub agresywne) i wolno rosnące (chłoniaki przewlekłe lub indolentne). MCL wykazuje cechy zarówno chłoniaków agresywnych jak i chłoniaków o przebiegu powolnym [31].

Translokacje chromosomalne są częstymi aberracjami genetycznymi prowadzącymi do rozwoju chłoniaków. Fizjologiczne procesy edycji genów immunoglobulinowych i/lub TCR oraz zachodzące w ich trakcie podwójne pęknięcia DNA sprzyjają translokacjom z ich udziałem. Zrównoważone translokacje w chłoniakach najczęściej polegają na przemieszczeniu onkogenu w obręb kontroli regionów regulatorowych loci Ig lub TCR. Do najczęstszych translokacji zachodzących w trakcie rekombinacji VDJ należą translokacje t(14;18) i t(11;14). Translokacja t(11;14) powoduje natomiast włączenie genu CCND1 (cyclin D1) w obręb kontroli locus IgH, prowadząc do nadekspresji cykliny D1.

Translokacja ta występuje typowo w MCL. Te typowe dla FL, DLBCL i MCL, występujące w szpiku rearanżacje wymagają kooperacji innych, wtórnych aberracji genetycznych, występujących w centrum germinalnym, dlatego nowotwory z t(14;18) i t(11;14) wywodzą się ze środowiska grudek chłonnych, a nie szpiku [32].

2.5. Rozpoznanie

2.5.1. Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne w MCL rozpoczyna się od zebrania dokładnego wywiadu lekarskiego (badanie podmiotowe) oraz zbadania pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem stanu węzłów szyjnych, pachowych i pachwinowych (badanie przedmiotowe). We wstępnej diagnostyce MCL zlecane są także podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi, badania czynności wątroby i nerek). U pacjenta mogą być zlecone także badania obrazowe (badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, miednicy i obwodowych węzłów chłonnych, badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej). W przypadku nieprawidłowego wyniku USG jamy brzusznej lub/i RTG klatki piersiowej zleca się również badanie tomograficzne, które pozwala ustalić stopień postępu procesu chorobowego (Tabela 8) [33–35].

Kluczowe znaczenie dla dalszej diagnostyki, w tym diagnostyki różnicowej ma decyzja o pobraniu materiału do badania histopatologicznego. U pacjentów z MCL materiałem histopatologicznym jest pobrany za pomocą biopsji fragment węzła chłonnego lub próbka szpiku kostnego [34].

Rozstrzygające rozpoznanie MCL przeprowadza się na podstawie badania mikroskopowego i immunohistochemicznego (barwienie specyficznych znaczników komórek) pobranego materiału histopatologicznego. W przypadku MCL charakterystycznym obrazem jest nadmierna ekspresja białka regulującego cykl komórkowy – cykliny D1 wynikająca z translokacji chromosomowej t(11;14) [36].

Tabela 8.
Badania wykonywane w diagnostyce MCL [35, 37]

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

Grupa badań	Charakterystyka
Badania laboratoryjne i obrazowe	• morfologia krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. lactate dehydrogenase), proteinogram i immunoelektroforeza, wirusologiczna ocena zakażeń HIV, HBV, HCV, EBV, • USG serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku, • U chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przewlekłych chorób układu oddechowego i/lub z objawami klinicznymi wskazane może być wykonanie badania spirometrycznego. • ocenę zajętych narządów i tkanek należy prowadzić na podstawie badania PET – zgodnie z 5-punktową skalą (5PS, 5-point scale),
Inne	• Wykonanie biopsji cienkoigłowej (<i>fine-needle aspirate biopsy</i>), jeśli nie wystarcza, by postawić diagnozę NHL można wykorzystać biopsję gruboigłową (<i>core-needle biopsy</i>), jeśli w momencie rozpoznania nie jest możliwe pobranie ani fragmentu (<i>incisional biopsy</i>), ani całego (<i>excisional biopsy</i>) węzła/tkanki.

2.5.2. Ocena stopnia zaawansowania

Po ustaleniu rozpoznania MCL należy ocenić stan zaawansowania choroby [36]. Stopień zaawansowania określa się na podstawie klasyfikacji Lugano z 2014 roku, która zastąpiła wcześniej stosowaną Ann Arbor. W ramach klasyfikacji wyróżnia się chorobę ograniczoną oraz zaawansowaną. Stopnie zaawansowania I i II bez zmian masywnych (*bulky*) uznaje się za stadium ograniczone choroby, natomiast stopnie III i IV to stadium zaawansowane. Stopień II ze zmianą *bulky* jest uważany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych. Obecność choroby pozawęzłowej określa się jako „E”, przy czym to określenie dotyczy jedynie stopnia I, jeśli stwierdza się tylko pojedynczą zmianę pozawęzłową bez zajęcia węzłów chłonnych (IE) lub stopnia I i II w przypadku zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość. Oceny zajęcia pozawęzłowego nie stosuje się wobec stadiów zaawansowania III i IV (Tabela 9) [35].

Tabela 9.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano [35]

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe [E]
Ograniczony		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej ze zmianą masywną	Nie dotyczy
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

*Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych

2.5.3. Ocena stanu sprawności ECOG

W toku postępowania diagnostycznego i oceny zaawansowania u pacjenta z MCL przeprowadza się także ocenę stanu sprawności pacjenta, wykorzystując do tego skalę ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Tabela 10) [35].

Tabela 10.
Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [38]

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

2.6. Objawy i przebieg choroby

Pierwsze miesiące, a nawet lata zachorowania na MCL mają przebieg skąpo lub skryto-objawowy [34]. Mediana wieku rozpoznania MCL wynosi 68 lat, wówczas choroba ma najczęściej postać uogólnioną z zajęciem węzłów chłonnych, śledziony, wątroby i szpiku, z przewagą zachorowań u mężczyzn [36, 39]. Najczęściej występujące objawy MCL to:

- powiększenie węzłów chłonnych i często związany z tym ucisk i uszkodzenie okolicznych narządów,
- zajęcie przez chłoniaka wątroby i śledziony mogące wywołać ból brzucha oraz uszkodzenie tych narządów,
- zajęcie szpiku wywołujące jego niewydolność oraz
- objawy niedokrwistości, małopłytkowości oraz zakażenia w wyniku obniżenia liczby białych krwinek [36].

W fazie białaczkowej może przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową. W około 1/3 przypadków ma postać pozawęzłową, głównie w przewodzie pokarmowym, a wówczas ma postać mnogiej polipowatości jelit. MCL charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem i szybko postępującą opornością na leczenie [36].

2.7. Rokowanie

MCL jest rzadkim, w większości przypadków agresywnym typem chłoniaka z komórek B, charakteryzującym się niską przeżywalnością i brakiem możliwości wyleczenia. U pacjentów dochodzi w końcu do nawrotu choroby z postępującym przebiegiem klinicznym.

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się zaawansowany stan choroby (III–IV stopień), występowanie zmiany masywnej i objawów systemowych, zły stan ogólny oraz morfologiczny wariant blastoidny MCL. Najsilniejszym biologicznym czynnikiem rokowniczym jest wielkość frakcji proliferacyjnej w tkance chłoniaka (odsetek komórek Ki67+). Większość chorych, u których wskaźnik proliferacji przekracza 40%, umiera w ciągu około roku [40].

Przyjmuje się 4 główne czynniki rokownicze MCL:

- wiek;
- stan sprawności według skali ECOG;
- aktywność LDH w surowicy;
- liczba leukocytów (WBC, ang. *white blood cell*) we krwi obwodowej.

Na ich podstawie opracowano wzór wskaźnika rokowniczego dla chorych na MCL (MIPI, ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), pozwalający wyodrębnić 3 znaczące kliniczne grupy ryzyka (Tabela 11) [40].

Tabela 11.
Uproszczony wskaźnik MIPI [40]

Punktacja	Wiek	ECOG PS	LDH/ULN (jml/l)	WBC (g/l)
0	<50	0–1	< 0,67	< 6,7
1	50–59	-	0,67–0,99	6,7–9,999
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999
3	>70	-	>1,5	>15,0

Suma punktów: 0-3: niskie ryzyko, 4-5: średnie ryzyko, 6-11: wysokie ryzyko.

MCL przy zastosowaniu aktualnych strategii leczenia ma przebieg nawracająco-remisyjny, przy czym czas trwania remisji jest na ogół krótszy przy każdej kolejnej linii leczenia. Zgodnie z większością dostępnych danych, terapie zawodzą w ciągu zaledwie 18 miesięcy. Częste są również nawroty choroby. Mediana przeżycia pacjentów z MCL wynosi około 3–5 lat [4, 5].

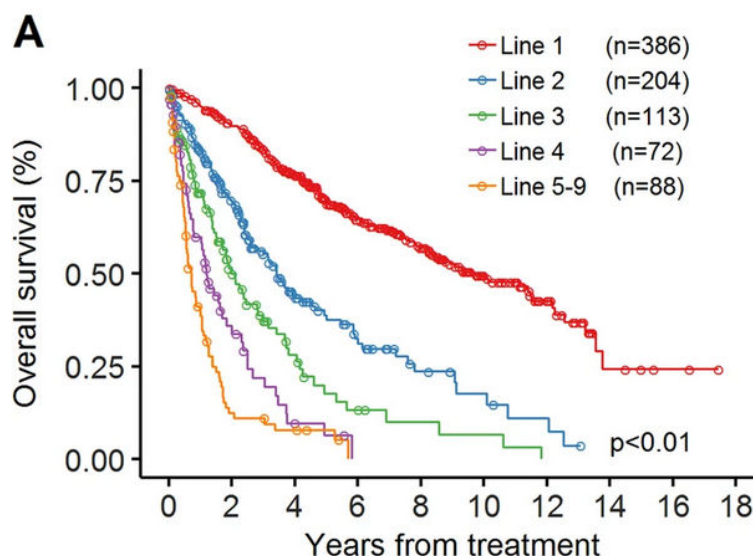
Pacjenci z MCL wykazują po każdym kolejnym nawrocie wyraźne skrócenie czasu odpowiedzi na leczenie i skrócenie mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, a w efekcie również pogorszenie rokowania odnośnie do przeżycia całkowitego. W retrospektywnej analizie z udziałem 404 pacjentów z MCL wykazano, że o ile mediana OS do pierwszego nawrotu wynosiła 9,7 roku to występowanie kolejnego nawrotu choroby wiązało się z jej skróceniem do 41,4 miesięcy po pierwszym nawrocie oraz do 25,2 mies. i 14,4 miesięcy odpowiednio po drugim i trzecim nawrocie (Wykres 5). Z

kolei mediana PFS do pierwszego nawrotu wynosiła 4 lata, a po 2., 3 i 4. linii leczenia uległa skróceniu do odpowiednio 14, 6,5 i 5 miesięcy (Wykres 6) [41].

Pacjenci stosujący terapię iBTK w leczeniu MCL uzyskują odpowiedź rzędu do 80% i roczne przeżycie 77-87%. **Pacjenci, u których doszło do progresji choroby po zastosowaniu inhibitora BTK mają bardzo złe rokowanie.** Zastosowanie terapii ratunkowych umożliwia u tych pacjentów uzyskanie odpowiedzi na leczenie na poziomie 25–42% i mediany przeżycia całkowitego wynoszącej od 6 do 10 miesięcy [6, 42].

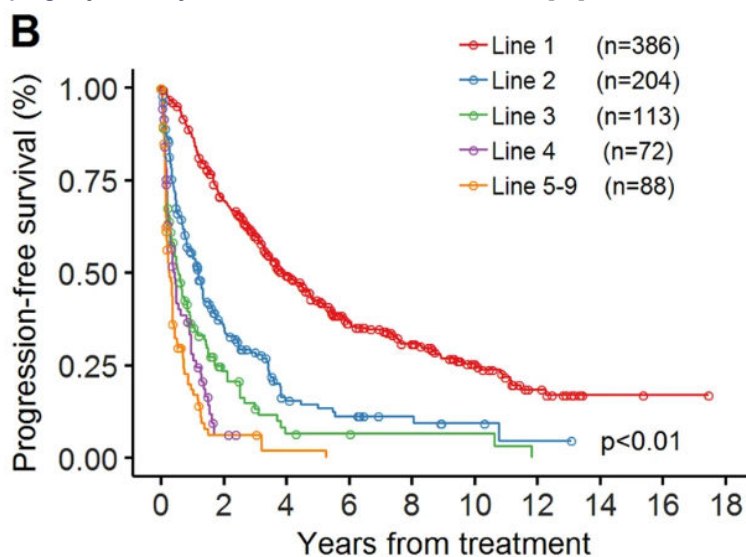
Wykres 5.

Przeżycie całkowite w zależności od linii leczenia MCL [41]



Wykres 6.

Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od linii leczenia MCL [41]



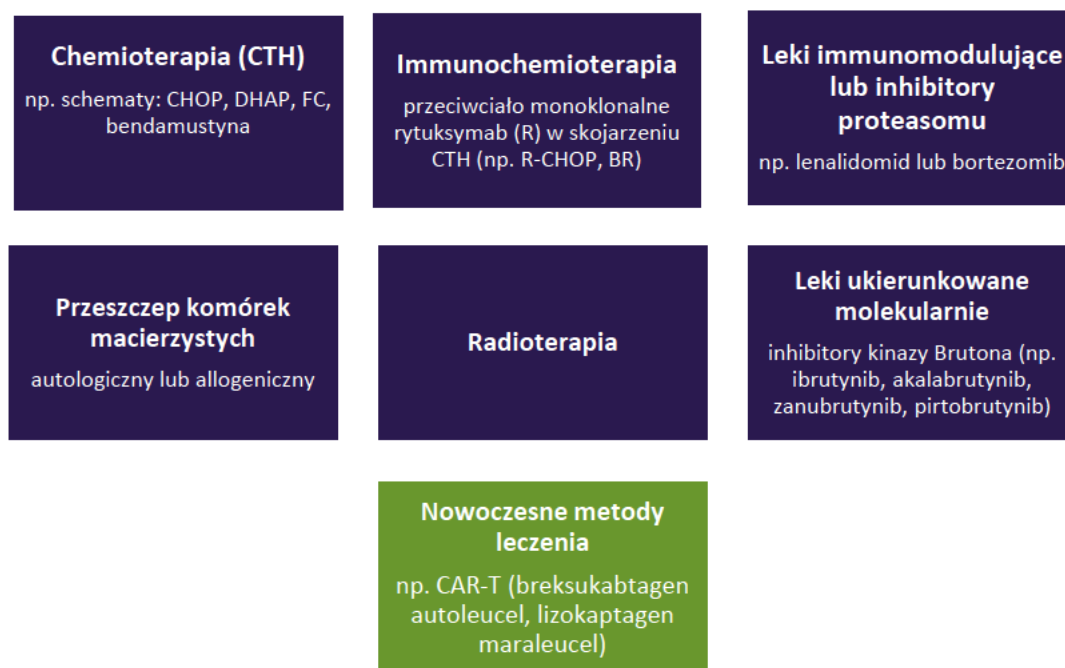
2.8. Leczenie

2.8.1. Metody leczenia

MCL jest chorobą nieuleczalną. Dostępne metody leczenia umożliwiają uzyskiwanie przejściowych remisji choroby [2, 40]. Leczenie pacjentów z MCL obejmuje stosowanie:

- chemioterapii,
- immunochemioterapii,
- leków immunomodulujących,
- inhibitorów proteasomu,
- przeszczepu komórek macierzystych,
- radioterapii,
- leków ukierunkowanych molekularnie,
- nowych metod leczenia takich jak CAR-T.

Rysunek 1.
Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu MCL



CTH – chemioterapia; CHOP – winkrystyna, dokсорubicyna, cyklofosfamid oraz prednizolon (będący sterydem); DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; FC – fludarabina, cyklofosfamid.

Leczenie stosowane standardowo w innych przypadkach chłoniaków z komórek B – indolentnych (o przebiegu powolnym, przewlekłym) lub agresywnych – przynosi jedynie krótkotrwałą poprawę. Ze względu na ograniczoną skuteczność leczenia standardowego optymalnym postępowaniem jest włączanie chorych na MCL do kontrolowanych badań klinicznych [36].

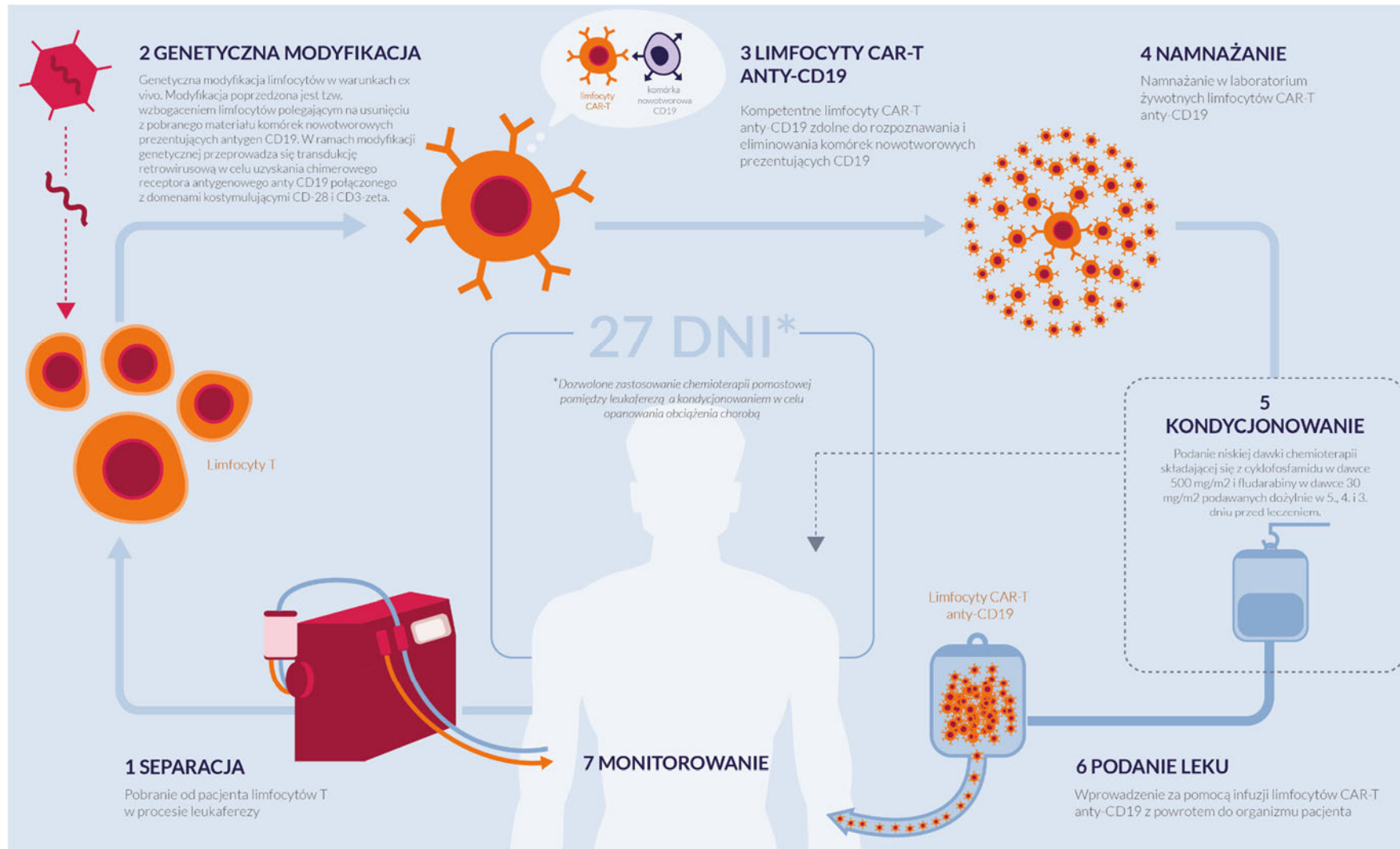
Jedną z metod leczenia MCL jest terapia CAR T-cell, która jest rodzajem spersonalizowanej immunoterapii, w której limfocyty T (rodzaj komórek odpornościowych) pacjenta są zmieniane w laboratorium w taki sposób, aby wiązały się z komórkami nowotworowymi, a następnie doprowadzały do ich apoptozy.

Pierwszą zarejestrowaną przez EMA i FDA terapią CAR-T we wskazaniu MCL jest breksukabtagen autoleucel (BREX, produkt leczniczy Tecartus®) [43]. Przed rejestracją EMA BREX uzyskał kwalifikację do programu PRIME (wsparcie naukowe i regulacyjne dla leków, które mają szczególny potencjał w zakresie zaspokojenia niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów) w czerwcu 2018 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka. Dnia 13 listopada 2019 roku terapia BREX zakwalifikowana została przez EMA jako lek sierocy, natomiast zarejestrowana została w dniu 14 grudnia 2020 roku. FDA zarejestrowała terapię BREX w dniu 24 lipca 2020 roku, ponadto terapia ta została zatwierdzona w ramach ścieżki przyspieszonego zatwierdzania i uzyskała oznaczenia priorytetowej oceny, a także terapii przełomowej. Oznaczanie przełomowych terapii to proces mający na celu przyspieszenie opracowywania i przeglądu leków, które są przeznaczone do leczenia poważnych schorzeń, a wstępne dowody kliniczne wskazują, że lek może wykazać istotną poprawę [24, 25].

Terapia BREX polega na zastosowaniu genetycznie zmodyfikowanych autologicznych limfocytów T z ekspresją chimerycznego receptora antygenowego (CAR T, ang. *chimeric antigen receptor T-cell therapy*), wiążących się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 (tj. skierowane przeciw CD19) i zdrowymi limfocytami B

BREX jest przygotowywany indywidualnie dla danego pacjenta z własnych zmodyfikowanych limfocytów T i przeznaczony do jednorazowego podania (infuzja dożylna). Przygotowanie zmodyfikowanych komórek poprzedza etap, w którym od pacjenta pobierane są limfocyty T w procesie leukaferazy. Etap ten obejmuje pobranie krwi pełnej do separatora oraz oddzielenie limfocytów T (proces trwa 3–6 h i może wymagać powtórzenia). Uzyskane w ten sposób limfocyty są następnie genetycznie modyfikowane w laboratorium metodą transdukcji retrowirusowej w celu uzyskania ekspresji chimerowego receptora antygenowego (CAR, ang. *chimeric antigen receptor*) zawierającego myszy jednołańcuchowy fragment Fv (scFv, ang. *single chain variable fragment*) anty-CD19 połączony z domenami kostymulującymi CD-28 i CD3-zeta. Żywotne limfocyty CAR-T anty-CD19 są namnażane i za pomocą infuzji wprowadzane z powrotem do organizmu pacjenta (po około 3–4 tygodniach), gdzie mogą rozpoznawać i eliminować komórki docelowe prezentujące CD19. Przed podaniem terapii CAR-T pacjentowi podawana jest tzw. kondycjonująca chemioterapia, której zadaniem jest obniżenie liczby limfocytów występujących w organizmie pacjenta (Rysunek 2). Ponadto, w celu ustabilizowania stanu klinicznego pacjenta w okresie pomiędzy leukaferazą a podaniem CAR-T dopuszczalne jest leczenie tzw. chemioterapią pomostową [13, 44].

Rysunek 2.
Schemat terapii BREX



2.8.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

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

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu [17, 45].

W ocenie skuteczności terapii stosuje się również punkty związane z odpowiedzią na leczenie:

- ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. *objective response rate*), obejmująca CR i PR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- SD – stabilna choroba (ang. *stable disease*),
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [17, 45].

Ponadto w ramach punktów związanych z odpowiedzią na leczenie stosuje się również DoR (czas trwania odpowiedzi na leczenie) [26].

W ocenie skuteczności leczenia stosuje się zaktualizowane kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej (*International Working Group (IWG) Response Criteria for Malignant Lymphoma*) stworzone w ramach *International Harmonization Project in Lymphoma 2007* (Tabela 12) [45].

Najnowszymi dostępnymi kryteriami oceny skuteczności leczenia są kryteria IWG z 2014 roku z Lugano (Tabela 12) [46]. Niemniej w badaniach stosowane są również kryteria IWG z 2007 roku (Tabela 12) [45].

Ocena bezpieczeństwa terapii najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [47, 48],
- zespół uwalniania cytokin (CRS, ang. *cytokine release syndrome*), który definiuje się jako potencjalnie zagrażająca życiu toksyczność występująca po podaniu naturalnych przeciwciał,

przeciwciał o podwójnej swoistości (ang. *bispecific antibody*) oraz po podaniu immunoterapii adoptywnej limfocytami CAR-T [49–51].

W badaniu ZUMA-2 zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE, wersja 4.03 (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Aktualnie najnowsza opublikowana wersja kryteriów to kryteria NCI CTCAE v4.3 [47].

W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [52].

Jakość życia oceniana była za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*), a także rozszerzoną o skalę VAS (ang. *visual analogue scale*).

Tabela 12.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano [46]

Odpowiedź i umiejscowienie	Odpowiedź na podstawie badania PET-CT		Odpowiedź
	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź
Całkowita	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ^a w skali 5-punktowej (5PS) ^b z masą resztkową lub bez niej.	Wszystkie poniżej: • zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/ mas węzłowych; do ≤1,5 cm w LDi (najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany); • brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby.
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów.
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpicz kostny	Brak zmian FDG-awidnych.	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC (immunohistochemia).
Częściowa	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź

Odpowiedź i umiejscowienie	Odpowiedź na podstawie badania PET-CT	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 CT, 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	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone.
Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony.
Nowe zmiany	Brak	Brak
Szpik kostny	Resztkowy wychwyty powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyty odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR (jądrowy rezonans magnetyczny), biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie.	Nie dotyczy
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna
	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/ masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Całkowita odpowiedź
	Zmiany niemierzalne	
	Powiększenie narządów	
	Nowe zmiany	
Choroba progresywna	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna
	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/ masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Całkowita odpowiedź
	Zmiany niemierzalne	
	Powiększenie narządów	
	Nowe zmiany	

Odpowiedź i umiejscowienie	Odpowiedź na podstawie badania PET-CT	Odpowiedź
Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/ masy węzłowe. Zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwytu 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 $\geq 50\%$ od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi (najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi) o $0,5$ cm dla zmian ≤ 2 cm, lub o 1 cm dla zmian > 2 cm; - jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o $>50\%$ długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony; - Jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową; - nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia.
Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych.
Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie.	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł $> 1,5$ cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej.
Szpik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne.	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

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

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

Tabela 13.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z 2007 roku [45]

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

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

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia MCL zidentyfikowano 7 opracowań zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tabela 14). Ze względu na definicję populacji docelowej w niniejszym rozdziale opisano jedynie opcje terapeutyczne stosowane w nawrotowym lub opornym na leczenie MCL, a więc w drugiej oraz kolejnych liniach leczenia.

Tabela 14.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia MCL

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MCL	2013 ^a	[40]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowo zdiagnozowanym oraz nawrotowym MCL	2017	[53]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MCL	2025	[54]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MCL	2016	[55]
	Ocena leczenia ibrutynibem pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL	2018	[56]
	Ocena skuteczności leczenia breksukabtagenem autoleucelu u pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL	2021	[57]
British Society for Haematology (BSH)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w MCL	2023	[58]

a) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych Tom II (<http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>, dostęp: 17.12.2021) zostały zaktualizowane w maju 2020 roku, jednak nie opublikowano wytycznych we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka.

Opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie MCL wskazywanymi przez wytyczne praktyki klinicznej są:

- iBTK, tj. ibrutynib, akalabrutynib, zanubrutynib (spośród których jedynie ibrutynib jest lekiem zarejestrowanym w Unii Europejskiej w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie MCL),
- inne terapie celowane, tj. wenetoklaks, glofitamab lub temsyrolimus,
- leki immunomodulujące (lenalidomid) lub inhibitory proteasomu (bortezomib) w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią,
- chemioterapia lub immunochemioterapia zawierająca inne leki niż stosowane w leczeniu początkowym, głównie oparta na rytuksymabie (m.in. R-CHOP, BR, VR-CAP, R-CVP, R-Hyper-CVAD, R-DHAP, R-BAC),
- **BREX w trzeciej linii leczenia u pacjentów po immunochemioterapii oraz iBTK** (wskazywany przez najnowsze wytyczne NCCN 2025, BSH 2023 oraz NICE 2021; Rysunek 3) [40, 53–55, 57, 58].

W polskich wytycznych praktyki klinicznej z 2013 roku podkreśla się, że w pierwszym i kolejnych nawrotach leczenie MCL, zwłaszcza u pacjentów powyżej 65 lat, ma charakter paliatywny, a celem terapii – bardziej niż osiągnięcie maksymalnej odpowiedzi terapeutycznej – powinno być zapewnienie choremu najlepszej możliwej jakości życia [40].

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej NCCN 2025 jako preferowane opcje terapeutyczne w drugiej i kolejnych liniach leczenia wskazują iBTK oraz lenalidomid z rytuksymabem. **Zalecaną opcją leczenia w przypadku progresji po uprzednim stosowaniu iBTK (3. linia) jest terapia CAR-T z wykorzystaniem BREX lub lizokaptagenu maraleucel.** Również wytyczne brytyjskiego towarzystwa BSH z 2023 roku rekomendują stosowanie BREX w 3. linii leczenia. Zarówno wytyczne NCCN z 2025 roku, jak i BSH z 2023 roku wskazują też na możliwość kontynuacji leczenia iBTK w 3. linii przy użyciu pirtobrutynibu. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby po terapii CAR-T lub leczeniu pirtobrutynibem wytyczne NCCN wskazują możliwość leczenia glofitamabem [54, 58]. Podkreślenia wymaga fakt, że większość odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zostało opublikowanych przed 2020 rokiem, a więc przed datą rejestracji BREX w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie MCL [40, 53–55, 57, 58].

Rysunek 3.

Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie MCL

Inhibitory kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK)

- ibrutynib, akalabrutynib^{**}, zanubrutynib^{**}, pirtobrutynib^a

Inne terapie celowane

- wenetoklaks^{*}, temsyrolimus^a, glofitamab^{**,a}

Leki immunomodulujące i inhibitory proteasomu

- lenalidomid, bortezomib^{***}

Chemioterapia lub immunochemioterapia

- schematy inne niż stosowane w pierwszej linii leczenia,
- najczęściej zalecane schematy oparte na rytuksymabie (np. R-CHOP, BR, VR-CAP^{***}, R-CVP, R-Hyper-CVAD, R-DHAP, R-BAC)

Terapia CAR-T (zalecane po immunochemioterapii i iBTK od 3. linii leczenia)

- Breksukabtagen autoleucel
- Lizokaptagen maraleucel

R-CHOP – rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; BR – bendamustyna, rytuksymab; VR-CAP – bortezomib, rytuksymab, cyklofosamid, doksorubicyna, prednizon; R-CVP – rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, prednizon; R-Hyper-CVAD – rytuksymab, cyklofosamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; R-DHAP – rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon; R-BAC – rytuksymab, bendamustyna, cytarabina

a) Brak refundacji w Polsce we wskazaniu MCL.

** Brak rejestracji w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie MCL.

*** Bortezomib refundowany w Polsce wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku w Polsce leczenie MCL odbywa się w ramach:

- programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”,
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego),
- katalogu otwartego (załącznik A) [20].

Dla pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jedną linię leczenia, od maja 2023 roku dostępna jest monoterapia ibrutinibem (produkt leczniczy Imbruvica), lekiem z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej Brutona. Pacjenci stanowiący populację niniejszej analizy tj. dorośli z MCL, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym iBTK, w ramach części III.B. programu lekowego B.12.FM. mogą otrzymać breksukabtagen autoleucel (produkt leczniczy Tecartus będący przedmiotem niniejszej analizy i raportu HTA) [20].

W ramach katalogu chemioterapii w Polsce we wskazaniu MCL (ICD-10: C83.1, C83.8 oraz C85.7) finansowane są m.in. rytuksymab i bendamustyna oraz szereg innych chemioterapeutyków (Tabela 15). W załączniku C obwieszczenia refundacyjnego wymieniono również lenalidomid refundowany w przypadku leczenia w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL [20].

W ramach katalogu otwartego refundacji we wskazaniu MCL (ICD-10: C83.1, C83.8 oraz C85.7) podlegają prednizon i deksametazon, które wchodzi w skład większości zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej schematów chemioimmunoterapii (m.in. R-CHOP, R-CVP, R-DHAP) [20].

Jak opisano w analizie wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3) możliwości leczenia pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy obejmują również. lizokaptagen maraleucel, glofitamab i pirtobrutynib, jednak nie są to terapie refundowane obecnie w Polsce w leczeniu opornego lub nawrotowego MCL [20].

Tabela 15.

Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu MCL (ICD10: C85.7) [20, 59]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL **	Kat. Dost.	OD
Bendamustyna ^{a,##}	Bendamustine Glenmark, Bendamustine Accord, Bendamustine Eugia	Rp	B
Bleomycyna	Bleomedac	Lz	B
Chlorambucyl	Leukeran	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe 1 mg/ml	Rpz	
Cyklofosfamid	Endoxan proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200 mg oraz 1000 mg, Cyclophosphamide Sandoz ^f	Lz	B
	Endoxan tabl. 50 mg	Rp	
Cytarabina	Alexan	Lz	B
Dakarbazyne	Detimedac 100 mg, Detimedac 1000 mg, Detimedac 200 mg, Detimedac 500 mg	Rp	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	
Doksorubicyna liposomalna ^c	Myocet/Myocet liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	Lz	B
Etopozyd	Etopozyd Accord	Lz	B
	Etoposid-Ebewe	Rp	
Fludarabina	Fludara Oral	Rp	B
Gemcytabina ^{d,#}	Gemcitabinum Accord, Gempol	Lz	B
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	Rp	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Karboplatyna [#]	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	
Kladrybina	Biodribin	Lz	B
Lenalidomid ^g	Kleder, Lenalidomide Accord ^f , Lenalidomide Krka ^f , Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan ^f , Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Pharmascience, Polalid	Rpz	B
Melfalan	Alkeran	Rp	B
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Rp	B
	Metotreksat Accord	Rpz	
Oksaliplatyna ^{##}	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatinum Accord	Lz	B
Pegaspargaza	Oncaspar	Rpz	B
Pleryksafor ^e	Mozobil, Plerixafor Biofar, Plerixafor Accord	Rpz	B
Rytuksymab	Riximyo, Ruxience, Truxima	Rpz	B
Tioguanina	Lanvis	Rp	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL**	Kat. Dost.	OD
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B

B – bezpłatnie dla pacjenta; LZ – lecnictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

** Dawki i/lub postać leku podano jedynie dla produktów leczniczych różniących się kategorią dostępności.

#Dotyczy kodów ICD-10 C83 i C85.

##Dotyczy kodów ICD-10 C83.1, C85.7.

a) W przypadku chłoniaków z komórek płaszczka i wystąpienia: wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

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

c) U pacjentów, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, z uwzględnieniem określonych przeciwwskazań (szczegóły w treści obwieszczenia).

d) W przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.

e) Jednorazowa mobilizacja macierzystych komórek krwiotwórczych w skojarzeniu z G-CSF u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, u których planowane jest wykonanie autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych, w przypadku gdy aktualnie prowadzona mobilizacja nie jest skuteczna lub wcześniejsza mobilizacja zakończyła się niepowodzeniem (szczegóły w treści obwieszczenia).

f) Brak leku na wykazie produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce.

g) Dotyczy kodu ICD-10 C85.7; W monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem u dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie MCL.

4.2. Rekomendacje finansowe

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania BREX w terapii MCL. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CDA-AMC/CADTH); (Tabela 16).

W sierpniu 2021 roku AOTMiT wpisała autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie (produkt leczniczy Tecartus®) na listę technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u osób dorosłych, które uprzednio otrzymały co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona [60].

Ponadto w lutym 2022 roku AOTMiT wpisała autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie (produkt leczniczy Tecartus®) na listę technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u osób dorosłych, które uprzednio otrzymały co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona [61].

Wszystkie zagraniczne agencje HTA (z wyjątkiem agencji PBAC, która nie poddała terapii BREX ocenie) wydały w 2021 roku **pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania BREX (produktu leczniczego Tecartus) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie MCL po co najmniej dwóch wcześniejszych liniach leczenia, w tym terapii z użyciem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona** [57, 62–65].

Agencja NICE rekomenduje finansowanie BREX w ramach funduszu walki z rakiem (ang. *Cancer Drugs Fund*) [57]. Agencja CDA-AMC/CADTH wydała warunkową rekomendację z wymogiem, aby była to terapia jednorazowa, przepisana przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach prowadzących leczenie z użyciem terapii komórkowych oraz pod warunkiem obniżenia kosztu

produktu leczniczego Tecartus [63]. Z kolei agencje SMC oraz HAS wydały tymczasowe pozytywne rekomendacje z zastrzeżeniem ponownej oceny terapii i możliwej zmiany decyzji w sprawie finansowania BREX. W dokumencie ze stycznia 2025 roku agencja HAS wydała ponowną pozytywną opinię o rekomendacji finansowania BREX [62, 64, 66].

Należy zaznaczyć, że 31 maja 2022 roku BREX pojawił się na opublikowanej przez Ministerstwo Zdrowia liście dotyczącej Technologii o wysokim poziomie innowacyjności (TLI). Lista ta powstała na podstawie opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta Minister Zdrowia. Dokładny opis terapii i jej wskazania opisano jako „autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie – nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. Bruton's tyrosine kinase, BTK)”. Podmioty odpowiedzialne, których technologie lekowe znajdują się na powyższej liście, o możliwości składania wniosku o finansowanie technologii w ramach Funduszu Medycznego [67]. Od 1 września 2023 roku breksukabtagen autoleucel (produkt leczniczy Tecartus®) jest refundowany w Polsce w ramach Funduszu Medycznego.

Tabela 16.
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania produktu leczniczego Tecartus® stosowanego w leczeniu MCL

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
AOTMiT (2021)	Autologiczne transdukowane anty-CD19 komórki CD3-dodatnie (Tecartus®) we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u osób dorosłych, które uprzednio otrzymały co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona zostały włączone do listy leków ujętych w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej.	[60]
AOTMiT (2022)	Autologiczne transdukowane anty CD19 komórki CD3 dodatnie (Tecartus®) we wskazaniu: nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak z komórek płaszczka u osób dorosłych, które uprzednio otrzymały co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona zostały włączone do listy leków ujętych w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej przez AOTMiT i MZ.	[61, 68]
NICE (2021)	Pozytywna rekomendacja dla terapii autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19 (Tecartus®) w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych, którzy wcześniej otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona. Finansowanie zalecane w ramach funduszu walki z rakiem (ang. <i>Cancer Drugs Fund</i>).	[57]
SMC (2021)	Pozytywna rekomendacja dla terapii autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19 (Tecartus®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych, w tym terapii z użyciem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona. Finansowanie rekomendowane tymczasowo, z zastrzeżeniem ciągłej oceny i przyszłej możliwej zmiany decyzji.	[62]
CDA-AMC/CADTH (2021)	Pozytywna rekomendacja dla breksukabtagenu autoleucelu (Tecartus®) w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka u dorosłych, którzy wcześniej otrzymali inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów: • terapia jednorazowa, przepisana przez doświadczonych specjalistów w ośrodkach prowadzących leczenie z użyciem terapii komórkowych, • konieczność obniżenia kosztu produktu leczniczego Tecartus®.	[63]
PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
HAS (2021)	Pozytywna rekomendacja dla terapii autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19 (Tecartus®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych, w tym terapii z użyciem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona. Ponowna ocena terapii przez agencję HAS nastąpi po 2 latach od wydania niniejszej decyzji.	[64]

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
HAS (2025)	Podtrzymanie pozytywnej rekomendacji dla terapii autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19 (Tecartus®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych, w tym terapii z użyciem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona.	[66]
IQWiG (2021)	Pozytywna rekomendacja dla terapii autologicznymi komórkami CD3+ transdukowanymi anty-CD19 (Tecartus®) w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczka po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach systemowych, w tym terapii z użyciem inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona. Istnienie korzyści klinicznej dla ww. terapii agencja uważa za udowodnione od czasu wpisania terapii na listę leków sierocych (ocenie agencji poddano jedynie liczebność populacji docelowej oraz koszty).	[65]

5. Aktualna praktyka kliniczna

5.1. Program lekowy B.12.FM

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym iBTK. W Polsce terapia iBTK – ibrutynib – jest aktualnie refundowana we wskazaniu nawrotowy lub oporny MCL w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” [20].

Dane z I półrocza 2024 roku wskazują, że ponad 200 pacjentów przyjmowało ibrutynib, a 11 otrzymało BREX w ramach programu lekowego B.12.FM [69].

Tabela 17.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.12.FM [69]

Lek	Liczba osób przyjmujących dany lek		
	2022	2023	2024 (I półrocze)
Ibrutynib	0	182	229
Breksukabtagen autoleucel (BREX)	0	1	11

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK).

6.2. Interwencja

- Breksukabtagen autoleucel (Brex, Tecartus®) stosowany zgodnie z ChPL [71].

6.3. Komparator

- Terapia standardowa (SoC, ang. *standard of care*) składająca się z refundowanych w Polsce schematów immunochemioterapii oraz chemioterapii.

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim opcje leczenia, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane [72].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u chorych z MCL, którzy uprzednio stosowali co najmniej dwie linie leczenia, w tym iBTK (w Polsce – ibrutynib) zalecanymi opcjami leczenia poza terapią z wykorzystaniem CAR.T jest chemioterapia i immunochemioterapia zawierająca inne leki niż stosowane w leczeniu początkowym.

Refundowane w Polsce i stosowane wg ekspertów klinicznych² w praktyce klinicznej terapii i schematy leczenia to:

- BR (bendamustyna, rytuksymab),
- bendamustyna,
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon),
- DHAP (cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon),
- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon / metotreksat, cytarabina),

² [REDACTED]

- R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- R-HAD (rytuksymab, deksametazon, cytarabina),
- COP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- lenalidomid,
- lenalidomid +rytuksymab,
- R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina),
- FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid).

Co ważne, żaden z zalecanych schematów leczenia nie jest preferowany lub uznany za wiodący. Zatem komparatorem dla BREX u pacjentów z MCL, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (iBTK) jest terapia standardowa tj. przekrój różnych terapii i schematów leczenia refundowanych w Polsce w populacji docelowej, które stanowią aktualną praktykę postępowania w Polsce.

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby.
- Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka badań

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

7. Charakterystyka interwencji

7.1. Breksukabtagen autoleucel

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Inne leki przeciwnowotworowe, przeciwnowotworowa terapia komórkowa lub genowa, kod ATC: L01XL06 [71].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tecartus®, produkt stosowany w immunoterapii, skierowany przeciwko CD19, to genetycznie zmodyfikowane autologiczne limfocyty T wiążące się z komórkami nowotworowymi prezentującymi CD19 i zdrowymi limfocytami B. Po połączeniu limfocytów CAR-T anty-CD19 z komórkami docelowymi prezentującymi CD19 domena kostymulująca CD28 i domena sygnalizacyjna 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 zabijania docelowych komórek prezentujących CD19 [71].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji, klarowna do nieprzezroczystej dyspersja barwy od białej do czerwonej [71].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Chłoniak z komórek płaszczu

Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka z komórek płaszczu (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (ang. *Bruton's tyrosine kinase*, BTK) [71].

Ostra białaczka limfoblastyczna

Produkt Tecartus jest wskazany w leczeniu nawrotowej lub opornej na leczenie ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) wywodzącej się z prekursorów limfocytów B u dorosłych pacjentów w wieku 26 lat i starszych [71].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt Tecartus musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów produktem Tecartus. Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Kwalifikowany ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu [71].

Dawkowanie

Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego [71].

U pacjentów z MCL leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji zawierającą 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 mc.) z maksymalnie 2×10^8 żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej [71].

Zaleca się infuzję produktu Tecartus w ciągu 3 do 14 dni od zakończenia chemioterapii limfodeplecyjnej u pacjentów z MCL. Należy potwierdzić dostępność leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej [71].

Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) u pacjentów z MCL:

- W zalecanych dniach, tj. 5., 4., i 3. przed infuzją produktu Tecartus należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamid w dawce 500 mg/m² dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m² dożylnie [71].

Premedykacja:

- Zaleca się podanie paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5–25 mg dożylnie lub doustnie (lub równoważnej) na około 1 godzinę przed infuzją, aby zminimalizować ryzyko ostrych reakcji związanych z infuzją.
- Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki [71].

Monitorowanie po infuzji:

- Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 7 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 7 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych.

- Po pierwszych 7 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.
- Pacjentów należy poinformować o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji [71].

Sposób podawania

Produkt Tecartus jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego [71].

Produktu Tecartus nie wolno naświetlać. Nie używać filtra do deplecji leukocytów [71].

Przed podaniem należy koniecznie potwierdzić zgodność tożsamości pacjenta (ang. *identity*, ID) z unikalnymi danymi pacjenta na worku do infuzji oraz kasecie z produktem Tecartus [71].

Podawanie:

- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy powinny być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Ponownie zweryfikować ID pacjenta, w celu potwierdzenia zgodności z oznaczeniami pacjenta na worku z produktem Tecartus.
- Po przepłukaniu zestawu do infuzji należy podać w infuzji całą zawartość worka do infuzji z produktem Tecartus w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej [71].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej [71].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Dane dotyczące bezpieczeństwa opisane w tym punkcie odzwierciedlają skutki narażenia na produkt Tecartus w badaniu fazy II ZUMA-2, w którym łącznie 82 pacjentów z nawrotowym/opornym MCL otrzymało pojedynczą dawkę żywotnych limfocytów CAR-T (2×10^6 lub $0,5 \times 10^6$ limfocytów CAR-T anty-CD19/kg mc.) na podstawie zalecanej dawki w zależności od masy ciała [71].

Do najważniejszych i najczęstszych działań niepożądanych należały: CRS (91%), zakażenia (55%) oraz encefalopatia (51%) [71].

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 56% pacjentów. Do najczęstszych, ciężkich działań niepożądanych należały: encefalopatia (26%), zakażenia (28%) oraz zespół uwalniania cytokin (15%) [71].

Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego zaobserwowano u 67% pacjentów. Najczęściej występującymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego były: zakażenia (34%) i encefalopatia (24%). Do najczęściej występujących hematologicznych działań niepożądanych stopnia 3. lub wyższego należały: neutropenia (99%), leukopenia (98%), limfopenia (96%), małopłytkowość (65%) oraz niedokrwistość (56%) [71].

Poniżej przedstawiono bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tecartus (Tabela 21) [71].

Tabela 21.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecartus [71]

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Zakażenia nieswoistymi patogenami, zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusowe, leukopenia ^a , neutropenia ^a , limfopenia ^a , małopłytkowość ^a , niedokrwistość ^a , gorączka neutropeniczna, zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia, hipofosfatemia ^a , zmniejszone łaknienie, hipomagnezemia, hiperglikemia ^a , majaczenie, lęk, bezsenność, encefalopatia, drżenie, ból głowy, zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS ^b), afazja, zawroty głowy, neuropatia, tachykardie, bradykardie, niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, krwotok, kaszel, duszność, wysięk opłucnowy, niedotlenienie, nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, wymioty, ból w jamie ustnej, wysypka, zaburzenia skórne, bóle mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia ruchowe, niewydolność nerek, obrzęk, zmęczenie, gorączka, ból, dreszcze, zwiększona aktywność ALT ^a , zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi ^a , zwiększona aktywność AST ^a , hipokalcemia ^a , hiponatremia ^a , zwiększone stężenie bilirubiny związanej ^a , hipokaliemia ^a	Koagulopatia, nadwrażliwość, limfohistiocytoza, hemofagocytarna, odwodnienie, hipoalbuminemia ^a , ataksja, drgawki, zwiększone ciśnienie śródczaszkowe, nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, zakrzepica, niewydolność oddechowa, obrzęk płuc, suchość w jamie ustnej, dysfagia, zmniejszenie wydalania moczu, reakcja związana z infuzją, zaburzenia widzenia, zwiększone stężenie bilirubiny ^a

a) Częstość oparta na zmianie parametru laboratoryjnego stopnia 3. lub wyższego.

b) Częstość występowania ICANS została oszacowana na podstawie zdarzeń zgłoszonych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Tecartus otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dnia 14 grudnia 2020 roku [71].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku, produkt leczniczy Tecartus jest obecnie refundowany w Polsce w ramach programów lekowych:

- B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”,
- B.65. „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną” [20].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Jedynym dostępnym preparatem breksukabtagenu autoleucelu w Polsce jest Tecartus, którego wytwórcą jest Kite Pharma EU B.V. (podmiot odpowiedzialny Kite Pharma EU B.V.) [59].

7.2. Standardowa terapia

Terapia standardowa obejmuje schematy chemoimmunoterapii. Schematy obecnie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, refundowane (poziom odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie) w Polsce (dla kodu ICD-10: C85.7), które stanowią aktualną praktykę w Polsce w populacji docelowej to:

- BR (bendamustyna, rytuksymab),
- bendamustyna,
- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon),
- DHAP (cisplatyna, wysokie dawki cytarabiny, deksametazon),
- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon / metotreksat, cytarabina),
- R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- R-HAD (rytuksymab, deksametazon, cytarabina),
- COP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon),
- R-COP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon),
- lenalidomid,
- lenalidomid +rytuksymab,
- R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina),
- FCR (rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid).

Tabela 22.
Charakterystyka chemioterapii standardowej stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności [20, 59]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL**	Kat. Dost.	OD
Katalog chemioterapii			
Bendamustyna^{a,##}	Bendamustine Glenmark, Bendamustine Accord, Bendamustine Eugia	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe 1 mg/ml	Rpz	
Cyklofosfamid	Endoxan proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200 mg oraz 1000 mg, Cyclophosphamide Sandoz ^f	Lz	B
	Endoxan tabl. 50 mg	Rp	
Cytarabina	Alexan	Lz	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL**	Kat. Dost.	OD
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	Lz	B
Fludarabina	Fludara Oral	Rp	B
Lenalidomid^b	Kleder, Lenalidomide Accord ^f , Lenalidomide Krka ^f , Lenalidomide Medical Valley, Lenalidomide Mylan ^f , Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, Lenalidomide Grindeks, Lenalidomide Pharmascience, Polalid	Rpz	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Rp	B
	Methotreksat Accord	Rpz	
Rytuksymab	Riximyo, Ruxience, Truxima	Rpz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Katalog otwarty			
Deksametazon	Demezoon, Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason	Rp	R
Prednizon	Encorton	Rp	B ^b

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecznictwo zamknięte; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania

** Dawki i/lub postać leku podano jedynie dla produktów leczniczych różniących się kategorią dostępności.

#Dotyczy kodów ICD-10 C83 i C85.

##Dotyczy kodów ICD-10 C83.1, C85.7.

a) W przypadku chłoniaków z komórek płaszczu i wystąpienia: wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

b) Bezpłatnie do limitu.

8. Bibliografia

1. KRN. (2018) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (20.12.2021).
2. Szymczyk M, Walewski J. (2010) Chłoniak z komórek płaszczka — współczesne poglądy na diagnostykę i leczenie. *Hematologia* 1(4):330–341.
3. AOTMiT. (2019) Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/RPT/207_ot_422.77.2019_opracowanie_rdtl_imbruvica_c85.7.pdf.
4. Shaikh. What Is the Survival Rate of Mantle Cell Lymphoma? MCL. Dostęp: https://www.medicinenet.com/what_is_the_survival_rate_of_mantle_cell_lymphoma/article.htm (25.4.2022).
5. Bond DA, Martin P, Maddocks KJ. (2021) Relapsed Mantle Cell Lymphoma: Current Management, Recent Progress, and Future Directions. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8000187/pdf/jcm-10-01207.pdf> (28.4.2022).
6. Jurczak W, Długosz-Danecka M. (2019) Chłoniak z komórek płaszczka — rola terapii celowanych. *Acta Haematologica Polonica* 50(3):116–120.
7. Bez CAR-T nie można już mówić o leczeniu niektórych białaczek i chłoniaków. Dostęp: <https://www.termedia.pl/onkologia/Prof-Hus-Bez-CAR-T-nie-mozna-juz-mowic-o-leczeniu-niektorych-bialaczek-i-chloniakow,45763.html> (28.4.2022).
8. Chłoniak z komórek płaszczka: polscy pacjenci czekają na likwidację barier w dostępie do nowych terapii. Dostęp: <http://www.cowzdrowiu.pl/aktualnosci/post/chloniak-z-komerek-plaszczka-potrzebny-jest-dostep-donowych-terapii> (28.4.2022).
9. AOTMiT. Opinia nr 82/2019 z dnia 10 października 2019r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Imbruvica (ibrutinib) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/207/REK/rdtl_82_2019_imbruvica_mkp_zaczernion_a.pdf.
10. Hanel W, Epperla N. (2020) Emerging therapies in mantle cell lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology* 13(1):79.
11. MZ. (2022) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2022 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/a3b5c504-6a37-42d4-bd40-2ad97020d178> (22.4.2022).
12. Ltd JW& S, The Atrium SG, Chichester, PO19 8SQ, Tel: 01243 779777, Fax: 01243 770421. European approval for Kite's CAR-T therapy Tecartus in relapsed or refractory mantle cell lymphoma | Pharmafile. Dostęp: <http://www.pharmafile.com/news/566575/european-approval-kites-car-t-therapy-tecartus-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphom> (23.12.2020).
13. EMA. (2021) ChPL Tecartus (brexucabtagene autoleucl). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (17.12.2021).
14. FDA. (2020) FDA Approves First Cell-Based Gene Therapy For Adult Patients with Relapsed or Refractory MCL. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-adult-patients-relapsed-or-refractory-mcl> (21.12.2020).
15. FDA. TECARTUS/brexucabtagene autoleucl. Summary Basis for Regulatory Action. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/141093/download>.
16. Wang M, Munoz J, Goy AH, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Milpied N, i in. (2020) One-Year Follow-up of ZUMA-2, the Multicenter, Registrational Study of KTE-X19 in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Abstract 1120. Presented at 64th ASH Annual Meeting and Exposition virtual meeting. Dostęp: <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136382> (11.5.2022).
17. Wang Y, Jain P, Locke FL, Munoz J, Maurer MJ, Beitinjaneh A, Frank MJ, Dahiya S, McGuirk JP, Jacobs MT, Goy AH, Vose JM, Hill BT, Oluwole OO, Deol A, i in. (2021) Brexucabtagene Autoleucl for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Real World Experience from the US Lymphoma CAR T Consortium. *Blood* 138(Supplement 1):744.

18. Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze). Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>. (21.12.2020).
19. (2021) ICD-10 Codes. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C85> (17.12.2021).
20. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/a7384714-28a1-4781-81da-85221c5902c1> (21.2.2025).
21. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1804127841> (18.5.2022).
22. GLOBOCAN 2022. Cancer today - statistics. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/today/> (25.2.2025).
23. Bhatt V, Valdes R, Vose J. (2018) Mantle Cell Lymphoma. Chapter 81. Hematology Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357623000810> (20.12.2021).
24. AOTMiT. (2020) Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/RPT/OT.422.106.2020_Revlimid_raport_2020.09.07_BIP.pdf (20.12.2021).
25. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. SEER. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (25.2.2025).
26. KRN. (2022) Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (25.2.2025).
27. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutinib) ramach programu lekowego: „Ibrutinib w leczeniu chorych chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/AWA/OT.4231.42.2022_Imbruvica_MCL_16112022_BIP_REOPTR.pdf (17.3.2025).
28. Ślusarska, Nowicki, Serwata, Zboina, Łuczyk, Szadowska-Szlachetka. (2016) Poziom akceptacji choroby i jakość życia chorych na chłoniaki. Dostęp: <https://www.termedia.pl/Czasopismo/-59/pdf-28492-10?filename=Poziom%20akceptacji.pdf> (21.4.2022).
29. ZUS. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (6.3.2025).
30. Kabadi, Near, Wada, Burudpakdee. (2019) Treatment patterns, adverse events, healthcare resource use and costs among commercially insured patients with mantle cell lymphoma in the United States. Dostęp: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cam4.2559> (20.4.2022).
31. Lymphoma Action. Mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://lymphoma-action.org.uk/types-lymphoma-non-hodgkin-lymphoma/mantle-cell-lymphoma> (20.4.2022).
32. PTOK. (2020) Patogeneza nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.1.Patogeneza_nowotworow_ukladu_chlonnego_200520.pdf (19.4.2022).
33. Chłoniaki - NZOZ Centrum Diagnostyki - Zakład Patomorfologii Sp. z o.o. - Krosno. Dostęp: <http://www.e-histopatologia.pl/nnowotwory/chloniaki> (20.5.2022).
34. Jureczak prof W. (2019) CHŁONIAK Z KOMÓREK PŁASZCZA MCL. Dostęp: <https://chloniak.org/chloniak-z-komerek-plaszczka-mcl/> (20.5.2022).
35. PTOK. (2020) Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaawansowania_i_odpowiedzi_na_leczenie_u_chorych_na_ch%C5%82oniaka_Hodgkina_i_ch%C5%82oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf (19.4.2022).
36. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Chłoniaki nie-Hodgkina. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/#e> (19.4.2022).
37. PTOK. (2020) Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_chlonnego_200520.pdf (19.4.2022).
38. Medycyna praktyczna. Skala ECOG. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/119778> (19.5.2022).
39. Drozd-Sokołowska J. Chłoniaki. Dostęp: <https://hematologia.wum.edu.pl/sites/hematologia.wum.edu.pl/files/chloniaki.pdf>.
40. Walewski J. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Tom II. Chłoniak z komórek płaszczka. Dostęp: <https://docplayer.pl/5484717-Chloniak-z-komerek-plaszczka.html> (17.12.2021).
41. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, Palomba MLM, Portlock C, Straus DJ, Noy A, Horwitz SM, Moskowitz A, Hamlin P, Moskowitz CH, Matasar MJ, i in. (2019) Patterns of survival in patients with

- recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 9(6):1–10.
42. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten M-J, Milpied N, i in. (2020) KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 382(14):1331–1342.
 43. National Cancer Institute. Definition of brexucabtagene autoleucl - NCI Dictionary of Cancer Terms. Dostęp: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/brexucabtagene-autoleucl> (20.4.2022).
 44. (2019) Immunoterapia CAR-T - genetycznie zmodyfikowane limfocyty T. Dostęp: <https://immunoonkologia.pl/limfocyty-car-t-immunoterapia-adoptywna/> (19.5.2022).
 45. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, i in. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 25(5):579–586.
 46. Lech-Marańda E, Warzocha K. (2015) Evaluation of initial staging and treatment response for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients — recommendations of the International Working Group from Lugano. *Hematology in Clinical Practice* 6(3):223–232.
 47. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (13.4.2018).
 48. First Clinical Research. (2012) Adverse Event Terminology. Dostęp: https://firstclinical.com/journal/2012/1207_Adverse.pdf (13.4.2018).
 49. Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, Ghobadi A, Budde LE, Bot A, Rossi JM, Jiang Y, Xue AX, Elias M, Aycok J, Wiecek J, i in. (2017) Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. *Mol. Ther.* 25(1):285–295.
 50. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, i in. (2017) Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 377(26):2531–2544.
 51. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 124(2):188–195.
 52. MedDRA. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (26.11.2018).
 53. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M. (2017) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology* 28(Supplement 4):iv62–iv71.
 54. NCCN. (2025) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 2.2025 — February 10, 2025. Dostęp: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480> (26.2.2025).
 55. NICE. (2016) Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52> (17.12.2021).
 56. NICE. (2018) Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta502/resources/ibrutinib-for-treating-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma-pdf-82606716182725> (22.4.2022).
 57. NICE. (2021) Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta677> (17.12.2021).
 58. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, Iyengar S, Lewis D, Lambert J, Linton KM, McKay P, Haematology the H-OTF of the BS for. (2024) Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology* 204(1):108–126.
 59. URPL. (2024) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 20 grudnia 2024 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/141/akt.pdf (25.2.2025).
 60. AOTMiT. (2021) Wykaz technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej z dnia 26 sierpnia 2021 roku. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Wykaz_TLK.pdf (20.12.2021).
 61. AOTMiT. (2022) Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 roku. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/wykaz_tli.pdf (25.4.2022).
 62. SMC. (2021) Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (KTE-X19) (Tecartus®) for treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after two or more lines of systemic therapy including a Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/autologous-anti-cd19-transduced-cd3plus-cells-kte-x19-tecartus-full-smc2351/> (20.12.2021).
 63. CADTH. (2021) Brexucabtagene autoleucl for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) who have received treatment with a Bruton's tyrosine kinase inhibitor (BTKi). Dostęp: <https://www.cadth.ca/brexucabtagene-autoleucl> (20.12.2021).

64. HAS. (2021) TECARTUS (cellules autologues CD3+ transduites anti-CD19) avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265892/fr/tecartus-cellules-autologues-cd3-transduites-anti-cd19 (20.12.2021).
65. IQWiG. (2021) [G21-08] Autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells (mantle cell lymphoma) - Assessment according to §35a (para. 1., sentence 11) Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/g21-08.html> (20.12.2021).
66. HAS. (2025) TECARTUS (self-luleucl excatechene) - Blanket cell lymphoma (CML). Re-evaluation at the request of the TC. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3575020/en/tecartus-brexucabtagene-autoleucl-lymphome-a-cellules-du-manteau-lcm (21.2.2025).
67. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022>.
68. Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności z 30.05.2022. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/lista-technologii-o-wysokim-poziomie-innowacyjnosci-z-30052022> (4.7.2022).
69. HTA Consulting. IKAR Pro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (21.2.2025).
70. [REDACTED]
71. EMA. (2024) Charakterystyka produktu leczniczego Tecartus. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tecartus-epar-product-information_pl.pdf (25.2.2025).
72. Minister Zdrowia. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000074/O/D20210074.pdf> (21.12.2021).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Światowe oraz europejskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [22]	12
Tabela 2.	Polskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [22]	13
Tabela 3.	Zachorowania i zgony z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) w latach 2019–2022 na podstawie danych KRN [26]	13
Tabela 4.	Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) w 2022 roku na podstawie danych KRN [26]	14
Tabela 5.	Chorobowość dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C85.7, C83.1 i C83.8 w latach 2017–2021 wg danych NFZ [27]	14
Tabela 6.	Poziom jakości życia w zależności od badanych zmiennych według kwestionariusza oceniającego jakość życia u chorych na chłoniaki (WHOQOL-BREF)	15
Tabela 7.	Miesięczne koszty opieki zdrowotnej na pacjenta związane z MCL w Stanach Zjednoczonych [30]	17
Tabela 8.	Badania wykonywane w diagnostyce MCL [35, 37]	18
Tabela 9.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano [35]	19
Tabela 10.	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [38]	20
Tabela 11.	Uproszczony wskaźnik MIPI [40]	21
Tabela 12.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano [46]	27
Tabela 13.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów IWG z 2007 roku [45]	30
Tabela 14.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia MCL	31
Tabela 15.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu MCL (ICD10: C85.7) [20, 59]	34
Tabela 16.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania produktu leczniczego Tecartus® stosowanego w leczeniu MCL	36
Tabela 17.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.12.FM [69]	38
Tabela 18.	Schematy stosowane w II i III linii leczenia MCL (pacjenci z nieplanowanym SCT [70])	39
Tabela 19.	Schematy stosowane w II i III linii leczenia MCL (pacjenci z planowanym SCT [70])	39
Tabela 20.	Schematy stosowane w II i III linii leczenia MCL leczenia paliatywnego	40
Tabela 21.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Tecartus [71]	46
Tabela 22.	Charakterystyka chemioterapii standardowej stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu i kategorii odpłatności [20, 59]	47

Rysunki

Rysunek 1.	Rodzaje terapii stosowanej w leczeniu MCL	23
Rysunek 2.	Schemat terapii BREX	25
Rysunek 3.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej w terapii nawrotowego lub opornego na leczenie MCL	32

Wykresy

Wykres 1.	Wskaźniki zachorowań i śmiertelności z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [22]	14
-----------	---	----

Wykres 2.	Liczba dni absencji chorobowej wykorzystanych w latach 2020-2024 dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85)(dane ZUS) [29]	16
Wykres 3.	Zaświadczenia lekarskie wydane w latach 2020-2024 dotyczące czasowej niezdolności do pracy, spowodowanej chłoniakiem nie-Hodgkina rozlanym oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85)(dane ZUS) [29].....	16
Wykres 4.	Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2019-2023 w powodu chłoniaków nie-Hodgkina rozlanych oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85)(dane ZUS) [29].....	16
Wykres 5.	Przeżycie całkowite w zależności od linii leczenia MCL [41]	22
Wykres 6.	Przeżycie wolne od progresji choroby w zależności od linii leczenia MCL [41]	22