



IGNORANTIA NOCET

Tepkinly® (epkorytamab) stosowany w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
AbbVie Sp. z o.o.

Warszawa, 18.07.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

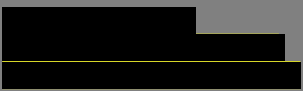
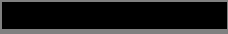
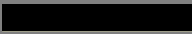
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona 18 lipca 2025 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.38.2025.3.BT. Pierwotnie analiza została zakończona 28 marca 2025 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
	- Koncepcja analizy - Kontrola jakości - Kontrola merytoryczna
	- Kontrola merytoryczna - Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji finansowych - Opis wyboru komparatorów - Aktualna praktyka kliniczna w Polsce - Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej - Efekty zdrowotne - Monitorowanie postępów choroby - Kierunki analiz
	- Opis problemu zdrowotnego - Oszacowanie liczebności populacji - Wyszukiwanie i opis wytycznych - Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych - Opis interwencji - Opis spodziewanych efektów zdrowotnych
	- Indeks skrótów - Bibliografia - Aktualna praktyka kliniczna
	- Opis komparatorów i analiza finansowania - Opis wytycznych - Opis interwencji - Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej i obciążenia chorobą
	- Indeks skrótów - Bibliografia - Aktualna praktyka kliniczna - Opis niezaspokojonej potrzeby leczniczej

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	15
3.3. Etiologia i patogeneza.....	18
3.4. Rozpoznanie	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	21
3.5.2. Rokowanie i powikłania	22
3.6. Epidemiologia	25
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	28
4.1. Wytyczne kliniczne.....	28
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	37
4.2.1. Program lekowy B.12.FM.	37
4.2.2. Katalog C	38
4.2.3. [REDACTED]	

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne	40
5. Interwencja – epkorytamab	45
5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania epkorytamabu	49
6. Komparatory	51
7. Efekty zdrowotne	69
7.1. Monitorowanie postępów choroby	69
7.2. Punkty końcowe	74
8. Rodzaj i jakość dowodów	79
8.1. Kierunki analiz – PICOS	80
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83
9. Załączniki	84
10. Spis tabel	88
11. Bibliografia	90

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
3L+	≥3. linia leczenia
5PS	skala pięciopunktowa
AB	ang. <i>Actual Benefit</i> – rzeczywista korzyść
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
allo-SCT	ang. <i>allogeneic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
ANC	ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i> – bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ara-CTP	ang. <i>ara-Cytidine-5'-triphosphate</i> – 5'-cytarabiny trifosforan
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Therapeutics and Toxicology Center</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
Axi-cel	aktykaptagen cyloleucel
BCL2	ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> – heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę z mitochondriów
BGD	schemat chemioterapii zawierający bendamustynę, gemcytabinę i deksametazon
BSH	ang. <i>British Society for Haematology</i> – brytyjskie towarzystwo ds. hematologii
BTK	ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i> – kinaza tyrozynowa Brutona
Ca ²⁺	jony wapnia
CAR-T	ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i> – terapia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CMA-AMC	ang.-fr. <i>Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada</i> – Kanadyjska Agencja Leków
CR	ang. <i>complete response</i> – odpowiedź całkowita na leczenie
CRS	ang. <i>cytokine release syndrome</i> – zespół uwalniania cytokin
CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
DDB1	ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i> – białko wiążące uszkodzony kwas deoksyrybonukleinowy
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy

Skrót	Rozwinięcie
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPKO	epkorytamab
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
EZH2	ang. <i>enhancer of zeste homolog 2</i> – wzmacniacz białka homologicznego do Zeste 2
FACT-Lym	ang. <i>The Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u chorych na chłoniaki
Fc	fragment krystalizujący
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FDG	chłoniaki (fluorodeoksyglukozo)-awidne
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
FLIPI/FLIPI2	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – Niemiecka Komisja Federalna
GemOX	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, oksaliplatynę
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik filtracji kłębuszkowej
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
IAB	ang. <i>Improvement in Actual Benefit</i> – poprawa rzeczywistych korzyści
ICANS	ang. <i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> – zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii zawierający ifosfamid, karboplatinę, etopozyd
Ig	immunoglobulina
IgG	immunoglobulina G
iNHL	ang. <i>indolent non-Hodgkin lymphoma</i> – indolentny chłoniak nieziarniczy, indolentny chłoniak nie-Hodgkina
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
m/v	masowo-objętościowe
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – choroba resztkowa

Skrót	Rozwinięcie
mRNA	ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – narodowy instytut raka
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarnicy, chłoniak nie-Hodgkina
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killer</i> – naturalni zabójcy (komórki)
ORR	ang. <i>overall response rate</i> – ogólny wskaźnik odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
pc.	powierzchnia ciała
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
POD24	ang. <i>progression of disease within 24 months</i> – progresja choroby w czasie 24 miesięcy
PR	ang. <i>partial response</i> – częściowa odpowiedź na leczenie
PRIMA-PI	ang. <i>PRIMA prognostic index</i> – wskaźnik rokowniczy PRIMA
PROMACE-CYTABOM	schemat chemioterapii polichemiczna obejmująca cyklofosfamid, doksorubicynę, etopozyd, cytozar, bleomycynę, winkrystynę, metotreksat i prednizon
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R-CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
R-CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie
R-ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem
R-ICE	schemat chemioterapii zawierający ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RTX	rytuksymab
SCT	ang. <i>stem cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków

Skrót	Rozwinięcie
Tisa-cel	tisagenlecleucel
TK	tomografia komputerowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

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

POPULACJA

Populację dla epkorytamabu (EPKO) stosowanego w monoterapii, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Tepkinly®*, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej.

Populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) FL.

Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego B.12.FM. *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe – część I* (ICD-10: C82, C83, C85).

Chłoniak grudkowy jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Jest on nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów. Mimo powolnego przebiegu FL ma zbliżony wpływ na jakość życia chorych do postaci agresywnych.

W przebiegu FL występuje limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Objawy ogólne FL występują zwykle w czasie progresji lub znacznego zaawansowania choroby. Do ogólnoustrojowych objawów należą m.in. objawy typu B (gorączka bez znanej przyczyny, poty nocne, niezamierzona utrata masy ciała powyżej 10% w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy), zmęczenie i zakażenia (nawracające lub trudne do wyleczenia).

Rokowanie jest uwarunkowane kilkoma czynnikami, w tym liczbą wcześniejszych schematów leczenia, stanem oporności i postępującym spadkiem rezerwy szpiku kostnego. U chorych z wczesnym postępowaniem choroby, szczególnie w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia immunochemioterapii pierwszego rzutu, obserwuje się stosunkowo wysokie ryzyko zgonu. Długość przeżycia wolnego od progresji choroby po pierwszym nawrocie w gwałtownie spada kolejnych liniach leczenia. Chorzy z R/R FL po ≥ 2 . wcześniejszych liniach terapii stanowią grupę o szczególnie złych rokowaniach.

INTERWENCJA

Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T.

Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać w 28-dniowych cyklach. We wskazaniu FL stosuje się schemat trzypoziomowego zwiększania dawki leku:

- cykl 1.:
 - 0,16 mg w 1. dniu;
 - 0,8 mg w 8. dniu;
 - 3 mg w 15. dniu;
 - 48 mg w 22. dniu (pierwsza pełna dawka).
- cykl 2.-3.: 48 mg w 1., 8., 15. i 22. dniu;
- cykl 4.-9.: 48 mg w 1. i 15. dniu;
- cykl ≥ 10 .: 48 mg w 1. dniu.

Produkt leczniczy Tepkinly® jest przeznaczony do podania podskórnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

W Polsce chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym mają ograniczoną dostępność do opcji terapeutycznych stosowanych w kolejnych liniach leczenia.

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą we wnioskowanej populacji może stanowić produkt leczniczy Tepkinly®. Terapia EPKO może przynieść znaczące korzyści w zakresie występowania częściowej i całkowitej odpowiedzi na leczenie u intensywnie przeleczonych chorych z R/R FL.

KOMPARATOR

W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto:

- mosunetuzumab w monoterapii;
- obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
- chemioimmunoterapię:
 - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - bendamustyna;
 - rytuksymab + bendamustyna;
 - chemioterapia ratunkowa R-ICE¹ + autoSCT;

¹ schemat chemioterapii zawierający ifosfamid, karboplatinę i etopozyd w skojarzeniu z rytuksymabem

- o schematy R-CVP² / R-CHOP³ / R-ICE / BGD⁴ / R-ESHAP⁵ / R-Gemox⁶.

Wyboru komparatorów dokonano na podstawie analizy dostępnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu R/R FL, aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, wyników badania ankietowego oraz informacji dotyczących refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- odpowiedź na leczenie (np. ogólna, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi);
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- jakość życia związana z chorobą;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe lub materiały konferencyjne⁷.
- Publikacje w językach: polski i angielskim.

² schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem

³ schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon w skojarzeniu z rytuksymabem

⁴ schemat chemioterapii zawierający bendamustynę, gemcytabinę i deksametazon

⁵ schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę, cisplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

⁶ schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, oksaliplatynę w skojarzeniu z rytuksymabem

⁷ materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Tepkinly® (EPKO, epkorytamab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL) produkt leczniczy Tepkinly® jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po co najmniej dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej⁸ [ChPL Tepkinly®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Tepkinly® (epkorytamab) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym w 3. lub kolejnych liniach leczenia w ramach istniejącego Programu lekowego *B.12.FM. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (część I)*.

Populacja docelowa jest zawężona względem zapisów *ChPL Tepkinly®* szczegółowymi zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Dodatkowe kryteria kwalifikacji do terapii epkorytamabem w ramach wnioskowanego Programu lekowego obejmują stan sprawności 0-2 w skali ECOG i zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego chłoniaka grudkowego.

Leczenie epkorytamabem w monoterapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia FL we wnioskowanym Programie lekowym trwa do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

⁸ Produkt leczniczy Tepkinly® jest już refundowany w Polsce w 3. lub kolejnych liniach leczenia u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [Obwieszczenie MZ]

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki są dużą niejednorodną grupą chorób limfoproliferacyjnych układu limfatycznego (chłonnego). Zasadniczy podział chłoniaków wyodrębnia dwa typy: chłoniaki nieziarnicze (NHL) oraz chłoniaki ziarnicze [Nowacki 2014].

Nieziarnicze chłoniaki złośliwe są nowotworami wywodzącymi się z tkanki chłonnej i charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek. W 86% wywodzą się z limfocytów B, w 12% z limfocytów T i jedynie w ok. 2% z komórek NK, tj. tzw. „naturalnych zabójców” [Gałązka-Sobotka 2015]. Do chłoniaków nieziarniczych zalicza się: chłoniaki grudkowe, chłoniaki rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków NHL oraz inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych [Walewski 2011].

Ponadto w grupie chłoniaków nieziarniczych wyróżnia się chłoniaki o niskim stopniu złośliwości tj. powolnie wzrastające chłoniaki indolentne (iNHL), stanowiące około 50% chłoniaków nieziarniczych oraz podtypy agresywne. Do grupy iNHL zalicza się m.in.: chłoniaka grudkowego, chłoniaka strefy brzeżnej oraz chłoniaka z małych limfocytów [Walewski 2011].

Chłoniak grudkowy jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [PTOK 2020]. U chorych na FL występuje ekspresja antygenu błonowego CD20 (antygen różnicowania komórkowego) [PTOK 2020].

Według klasyfikacji WHO chłoniaki nieziarnicze guzkowe (grudkowe) należą do kodu C82 według ICD-10. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dla kodu C82 według WHO [AAPC 2024].

Tabela 1.
Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO

Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82
<u>C82 Chłoniak grudkowy</u> w tym: chłoniak grudkowy z obszarami rozproszonymi lub bez nich; z wykluczeniem kodu: C84 chłoniak z dojrzałych komórek T/NK. • C82.0 Chłoniak grudkowy I stopień; • C82.1 Chłoniak grudkowy, II stopień; • C82.2 Chłoniak grudkowy, III stopień, nieokreślony; • C82.3 Chłoniak grudkowy, stopień IIIa; • C82.4 Chłoniak grudkowy, stopień IIIb; • C82.5 Rozlany chłoniak grudkowy; • C82.6 Skórny chłoniak z ośrodków rozmnażania; • C82.8 Inne podtypy chłoniaka grudkowego; • C82.9 Chłoniak grudkowy nieokreślony.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji AAPC 2024

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się grudkowym typem wzrostu w zajętych węzłach chłonnych. W odróżnieniu od chłoniaków o przebiegu agresywnym jest chorobą związaną z wydłużeniem czasu przeżycia komórek, a nie ich nadprodukcją [Walewski 2011]. Chłoniak grudkowy powstaje z nieprawidłowych limfocytów B w węzłach chłonnych: centrocytów (małe komórki o nieregularnym, szczelinowatym jądrze) i dużych centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jąderkami) [Walewski 2011, PTOK 2020]. Centrocyty i centroblasty tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL [Walewski 2011].

Klasyfikacja patomorfologiczna FL

W zależności od liczby centroblastów w polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2, G3 (warianty A i B) [PTOK 2020]. Chłoniak grudkowy G1 i G2 charakteryzuje się powolnym i nawrotowym przebiegiem. Chłoniaki G3B zbudowane są z litego nacieku centroblastów, a z punktu widzenia klinicznego wykazują agresywny przebieg przypominający chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Z kolei odmiana G3A wykazuje histologicznie i klinicznie cechy pośrednie [Walewski 2011]. W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym [PTOK 2020].

Poniżej przedstawiono klasyfikację patomorfologiczną FL według WHO (Tabela 2) [PTOK 2020].

Tabela 2.
Klasyfikacja patomorfologiczna FL według WHO

Stopień	Definicja
	Podział w zależności od liczby centroblastów
G1-2 (niski)	0-15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0-5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	6-15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3A	z obecnością centrocytów
G3B	lity naciek z centroblastów
Rodzaj nacieku	Odsetek nacieku grudkowego
Grudkowy	> 75%
Grudkowy i rozlany	25-75%
Grudkowy ogniskowo	< 25%
Rozlany	0%*

*naciek musi zawierać centrocyty, a komórki chłoniakowe muszą mieć immunofenotyp charakterystyczny dla FL lub t(14; 18). Jeśli rozlany naciek zawiera > 15 centroblastów w dużym polu widzenia, należy rozpoznać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością chłoniaka grudkowego w stopniu G1-2, G3A lub G3B

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK 2020

Klasyfikacja stopnia zaawansowania FL

Ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby wykonuje się według zmodyfikowanej w 2014 roku w Lugano skali Ann Arbor, przedstawionej w poniższej tabeli [PTOK 2020a].

Tabela 3.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano

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	n/d
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	n/d
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	n/d

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
Uwagi: zaawansowanie choroby jest oceniane w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej – tomografii komputerowej (PET-TK) w przypadku chłoniaków awidnych i w TK w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną.		

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK 2020a

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Chłoniak grudkowy wywodzi się z komórek B ośrodka zarodkowego lub pęcherzykowego [Kaseb 2024].

Do czynników, które prawdopodobnie wiążą się z ryzykiem wystąpienia FL należą:

- **dieta** – wykazano związek pomiędzy występowaniem FL a spożywaniem produktów mięsnych, mlecznych oraz produktów zawierających azotany i azotyny (np. wędliny);
- **alkohol** – spożywanie wina może zwiększać ryzyko wystąpienia FL, szczególnie przed 20. r.ż. i/lub gdy ilość spożywanego alkoholu jest wyższa niż 19 g/dobę;
- **palenie** – ryzyko wystąpienia FL jest wyższe u osób palących papierosy w porównaniu do osób, które rzuciły palenie;
- **czynniki środowiskowe** – środki ochrony roślin przypuszczalnie powodują specyficzną mutację genetyczną odgrywającą rolę w rozwoju FL. Ponadto wyniki części badań wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju FL u osób mających częsty kontakt z farbami do włosów;
- **czynniki związane z supresją w obrębie układu odpornościowego** – np. zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), choroby autoimmunologiczne, leki [ESMO 2014].

W patogenezie chłoniaka grudkowego istotną rolę odgrywają:

- przewlekła stymulacja antygenowa długo żyjących komórek B;
- wtórne zmiany genetyczne;
- interakcje pomiędzy komórkami chłoniaka a komórkami nienowotworowymi [Walewski 2011].

U około 70-80% chorych obserwuje się obecność nabytej translokacji t(14;18) (q32;q21). Pojawia się ona we wczesnym etapie różnicowania się prekursorów limfocytów B. W wyniku

aberracji dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2*⁹ (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej ekspresji hamującego apoptozę genu *BCL2* i przedłużonego przeżycia komórek typu B. Sprzyja to pojawianiu się kolejnych mutacji i transformacji nowotworowej limfocytów B [Szczeklik 2012, PTOK 2020].

Przebieg choroby zależy od stosunku liczby komórek chłoniaka do komórek nienowotworowych. Obecność zwiększonej liczby makrofagów w preparacie histologicznym FL koreluje z krótszym przeżyciem chorych, natomiast obecność limfocytów T wiąże się z dłuższym przeżyciem [Walewski 2011].

W Polsce przy rozpoznaniu FL mediana wieku chorych wynosi 60 r.ż. Nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (stosunek 1,7:1) [PTOK 2020]. Chłoniak ten występuje dwa razy częściej u przedstawicieli rasy białej niż u pozostałych ras [Walewski 2011].

3.4. Rozpoznanie

Wytyczne ESMO (Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2020 roku zalecają by rozpoznanie FL opierać na podstawie wyniku biopsji chirurgicznie pobranej próbki węzła chłonnego. Biopsja gruboigłowa (rdzeniowa) powinna być wykonywana tylko u chorych, u których węzły chłonne nie są łatwo dostępne (np. gdy występują zmiany pozaotrzewnowe). Biopsja aspiracyjna nie jest właściwą metodą diagnostyczną, gdyż nie pozwala uzyskać wiarygodnego wyniku. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego i liczby centroblastów należy ustalić klasę patomorfologiczną FL zgodnie z klasyfikacją WHO (Tabela 2) [ESMO 2020].

W diagnostyce różnicowej chłoniaka grudkowego należy uwzględnić inne chłoniaki nieziarnicze z małych limfocytów B, szczególnie przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka z komórek płaszcz, śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej i chłoniaka limfoplazmocytozowego [PTOK 2020].

⁹ heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i AIF z mitochondriów

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2020 roku oraz wytyczne EMSO z 2020 roku zalecają wykonanie u chorych z rozpoznaniem FL następujących badań podmiotowych, przedmiotowych, laboratoryjnych i obrazowych:

- wywiad lekarski;
- ocena stanu sprawności;
- ogólne badanie lekarskie: badanie obwodowych węzłów chłonnych, wątroby, śledziony;
- mielogram i trepanobiopsja szpiku;
- badania biochemiczne – morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny i badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenia b2-mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i typu C (HCV), zakażenia HIV oraz zakażenia wirusem Epsteina-Barra;
- badania obrazowe – umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się:
 - tomografia komputerowa klatki piersiowej i/lub szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy;
 - rezonans magnetyczny (MR) – badanie z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym;
 - badania endoskopowe wykonywane w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
 - badanie PET-TK;
- inne:
 - elektrokardiogram;
 - badanie ultrasonograficzne serca z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku i przed rozpoczęciem podawania antracyklin;
 - opcjonalnie badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej;
 - badanie spirometryczne u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przewlekłych chorób układu oddechowego i/lub z objawami klinicznymi [ESMO 2020, PTOK 2020, PTOK 2020a].

Ponadto w wybranych przypadkach należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. Badania te wykonuje się metodą

prążkową i/lub za pomocą badań molekularnych. Badania genetyczne wykonuje się w przypadkach wątpliwych, ale są także wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej [PTOK 2020].

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych PTOK i ESMO rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji z Lugano (Tabela 3 w rozdziale 3.2) i analizą czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI) (Tabela 4 w rozdziale 3.5) [PTOK 2020].

Jest to niezbędne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala określić jego skuteczność [PTOK 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

W chwili rozpoznania około połowa chorych nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne na szyi, pod pachami, i/lub w okolicach pachwin [KRN 2024].

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia. W przebiegu FL często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony oraz narządów pozalimfatycznych takich jak skóra, przewód pokarmowy, przydatki, oczy czy piersi [PTOK 2020]. Objawy ogólne FL występują zwykle w czasie progresji lub znacznego zaawansowania choroby.

Do ogólnoustrojowych objawów należą:

- objawy typu B (gorączka bez znanej przyczyny, poty nocne, niezamierzona utrata masy ciała powyżej 10% w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy);
- zmęczenie;
- zakażenia (nawracające lub trudne do wyleczenia);
- łatwo powstające siniaki;

- krwawienie z nosa lub dziąseł;
- małe czerwone plamy na skórze (często nad goleniami lub kostkami);
- objawy upośledzenia czynności szpiku kostnego [Hematoonkologia 2020, PTOK 2020, ESMO 2014].

U 60-70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym, a w późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Zajęcie szpiku może się objawiać zwiększoną leukocytozą, niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. Niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku kostnego przez chłoniaka. Może być ona bowiem spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości, np. niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także ostrą lub przewlekłą utratą krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącą skazą krwotoczną małopłytkową [PTOK 2020]. U około 10-20% przypadków pojawia się podwyższenie stężenia LDH, u 25% chorych wzrost $\beta 2$ -mikroglobuliny, a u 10% chorych obraz białaczkowy krwi [Walewski 2011].

W 30% przypadków chorych na chłoniaka grudkowego występuje transformacja FL w DLBCL. Może ona pojawić się na każdym etapie choroby. Transformacji w DLBCL mogą sprzyjać współistnienie rozlanego typu wzrostu w węzle chłonnym i wtórne zaburzenia materiału genetycznego. Przekształcenie FL w DLBCL cechuje gwałtowne powiększanie się obwodowych węzłów chłonnych, zajęcie szpiku lub innych narządów pozawęzłowych, wzrost stężenia LDH i występowanie objawów ogólnoustrojowych [Walewski 2011].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów lub progresji. Medianę czasu przeżycia całkowitego w analizach historycznych określono na od 8 do 10 lat, jednak wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych [PTOK 2020]. Niektóre źródła wskazują na medianę przeżycia całkowitego wynoszącą nawet 20 lat [Hübel 2020].

Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby [PTOK 2020].

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogeny. **Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię**

pierwszej linii (ok. 10%) oraz chorzy POD24, tj. z wczesną progresją FL, w czasie 24 miesięcy od zastosowania immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Rokowanie w tej grupie chorych jest niekorzystne – mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) nie przekracza 1 roku, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS) wynosi 3 lata [PTOK 2020]. Obecnie poszukuje się parametrów klinicznych i genetycznych, które pozwolą identyfikować chorych obciążonych ryzykiem progresji choroby w czasie 24 miesięcy (POD24) już w momencie rozpoznania FL [PTOK 2020].

Szczególną sytuacją kliniczną jest również transformacja FL w DLBCL. Transformacja w DLBCL wiąże się ze złym rokowaniem, a mediana OS wynosi poniżej 2 lat [PTOK 2020].

Wspomniany wcześniej wskaźnik FLIPI opracowano na podstawie analiz retrospektywnych, w których punktem końcowym było OS. Natomiast w 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczono rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, i w których punktem końcowym był PFS.

Cechy kliniczne (czynniki ryzyka) składające się na wskaźnik FLIPI i FLIPI2 oraz prawdopodobieństwa PFS i OS w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono w poniższych tabelach [PTOK 2020].

Tabela 4.
Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2

FLIPI	FLIPI2
wiek >60 r.ż.	wiek >60 r.ż.
stadium III-IV wg Ann Arbor	zajęcie szpiku kostnego
hemoglobina <12 g/dl	hemoglobina <12 g/dl
liczba zajętych miejsc węzłowych >4	węzły chłonne >6 cm
LDH > górnej granicy normy	β_2 -mikroglobulina > górnej granicy normy

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK 2020

W tabeli poniżej przedstawiono rokowania chorych w zależności od grup ryzyka według FLIPI/FLIPI2 [PTOK 2020].

Tabela 5.
Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według indeksów FLIPI i FLIPI2

FLIPI			
Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie OS (%)	10-letnie OS (%)
Niskie	0-1	91	71
Pośrednie	2	78	51
Wysokie	≥3	53	36
FLIPI2			
Ryzyko	Liczba czynników	3-letnie PFS (%)	3-letnie OS (%)
Niskie	0-1	91	99
Pośrednie	2	69	96
Wysokie	≥3	51	84

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK 2020

W 2018 roku na podstawie badania PRIMA opracowano wskaźnik rokowniczy PRIMA (PRIMA-PI), na który składają się dwa parametry:

- stężenie β_2 -mikroglobuliny;
- zajęcie szpiku kostnego.

W modelu prognostycznym wyróżnia się grupy niskiego ryzyka, pośredniego ryzyka oraz wysokiego ryzyka. Wskaźnik PRIMA-PI jest łatwy do zastosowania w codziennej praktyce klinicznej i został zwalidowany w populacji chorych leczonych immunochemioterapią w I linii. Szczegółowe kryteria oceny zgodnie ze wskaźnikiem PRIMA-PI przedstawiono w poniższej tabeli [PTOK 2020].

Tabela 6.
Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według PRIMA-PI

PRIMA-PI		
Ryzyko	Czynniki	5-letnie PFS (%)
Niskie	Stężenie β_2 -mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i bez nacieku szpiku kostnego	69
Pośrednie	Stężenie β_2 -mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i obecny naciek szpiku kostnego	55
Wysokie	Stężenie β_2 -mikroglobuliny > 3 mg/l	37

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK 2020

W 2015 roku opublikowano nowy model kliniczno-genetyczny, tj. M7-FLIPI, w którym poza parametrami klinicznymi, takimi jak FLIPI i stan sprawności według ECOG¹⁰, uwzględniono również stan mutacji 7 genów, tj. *EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* i *CARD11*. Wskaźnik M7-FLIPI opracowano na podstawie analizy prospektywnych badań, w których 151 chorych było leczonych immunochemioterapią (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon). Walidację modelu przeprowadzono w grupie 107 chorych, u których zastosowano leczenie schematem zawierającym rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon. Zastosowanie M7-FLIPI jest trudniejsze w codziennej praktyce klinicznej w porównaniu ze wskaźnikami opartymi na parametrach klinicznych, jednak model ten definiuje podgrupy chorych o szczególnie niekorzystnym rokowaniu z większą precyzją [PTOK 2020].

Szczegółowy opis wskaźnika M7-FLIPI podano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Rokowanie u chorych na FL w zależności od grupy ryzyka według M7-FLIPI

M7-FLIPI		
Ryzyko	5-letnie PFS (%)	5-letnie OS (%)
Niskie	77	90
Wysokie	38	65

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych wytycznych PTOK 2020

3.6. Epidemiologia

Większość chorych w chwili rozpoznania FL ma zaawansowaną chorobę (w stopniu III lub IV według skali Ann Arbor), a jedynie 1/3 chorych jest w I-II stadium zaawansowania [PTOK 2020].

Chłoniak grudkowy jest drugim, po DLBCL, pod względem częstości występowania chłoniakiem NHL rozpoznawanym w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. Stanowi 15-20% wszystkich NHL i 70% przypadków iNHL. Roczna zapadalność na FL wynosi 5 przypadków na 100 000 osób w Europie Zachodniej, natomiast w Polsce jest rozpoznawany rzadziej [PTOK 2020].

¹⁰ skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono w tabeli poniżej liczbę zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego (kod ICD-10: C.82) w Polsce w latach 2010-2022 [KRN 2025].

Tabela 8.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego w latach 2010-2022 w Polsce

Rok	Liczba osób z nowo rozpoznany FL	Liczba zgonów
2010	383	139
2011	328	132
2012	379	120
2013	409	125
2014	453	144
2015	505	178
2016	460	153
2017	470	152
2018	513	141
2019	517	146
2020	499	133
2021	552	134
2022	599	125

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z KRN 2025

Dane przedstawione powyżej wskazują, iż w kolejnych latach liczba rozpoznań FL w Polsce systematycznie wzrasta. Należy pamiętać, że dane prezentowane przez KRN są często niedoszacowane. Ponadto w związku ze specyfiką choroby (trudności związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko zakwalifikowania chorego do niewłaściwego kodu ICD-10. Należy też zauważyć, że liczby chorych w powyższej tabeli dotyczą chorych od 15. r.ż., a więc populacji nieznacznie szerszej niż docelowa. Liczba rozpoznań i liczba zgonów z powodu FL wyłącznie wśród dorosłych będzie jednak niewiele mniejsza, ponieważ w większości przypadków rozpoznania dotyczą właśnie dorosłych.

W opracowaniu analitycznym¹¹ przygotowanym przez AOTMiT dla leku Copiktra® (duwelisyb) we wskazaniu: *Chłoniak grudkowy oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi* oszacowano, że liczba chorych, u których wystąpiła oporność/nawrót

¹¹ Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022

po co najmniej 2 liniach leczenia, i którzy nie mogą korzystać z leczenia z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab lub obinutuzumab, wynosi ok. 150 osób [AOTMiT 2022].

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

4. Aktualne postępowanie medyczne

W poniższych rozdziałach (rozdziały 4.1, 4.2) omówiono opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne stosowane w leczeniu chłoniaka grudkowego oraz opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie [REDACTED] oraz Programu Lekowego B.12.FM: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85).

Szczegółowe podsumowanie wyników badania ankietowego przedstawiono w Załączniku 9.1.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis najnowszych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chłoniaka grudkowego.

Zgodnie z założeniami bieżącej analizy w opisie wytycznych uwzględniono głównie rekomendacje dotyczące terapii zalecanych w ≥3. linii leczenia FL. Jeśli zapisy rekomendacji nie określały szczegółowo terapii stosowanych w ramach ww. linii leczenia, opisano rekomendacje najbliższe założeniom.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje opisujące standardy postępowania w leczeniu chorych na raka dróg żółciowych oraz 1 dokument opracowany przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK).

Wytyczne polskie i zagraniczne

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
NCCN	2025	Leczenie chłoniaków komórek typu B
AHS	2024	Leczenie chłoniaków
NCI	2024	Leczenie chłoniaka nieziarniczego komórek typu B
BSH	2020	Leczenie chłoniaka grudkowego

¹² AHS – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; NCI – Narodowy Instytut Raka; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Organizacja ¹²	Rok wydania	Cel
ESMO	2020	Leczenie chłoniaka grudkowego
PTOK	2020	Leczenie chłoniaka grudkowego

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi preferowanymi terapiami w ≥ 3 . linii leczenia chłoniaka grudkowego jest terapia angażująca komórki T [NCCN 2025, NCI 2024, AHS 2024], w tym:

- terapia przeciwciałami bispecyficznymi (epkorytamab, mosunetuzumab);
- terapia komórkami T z chimerycznym receptorem antygenowym (CAR-T) [NCCN 2025].

Ponadto możliwe jest zastosowanie inhibitora wzmacniacza białka homologicznego do Zeste 2 (EZH2), tj. tazemetostatu, stosowanego niezależnie od statusu mutacji EZH2 oraz inhibitora kinazy tyrozynowej Brutona (BTK, tj. zanubrutinib + obinutuzumab) [NCCN 2025].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi możliwe jest także zastosowanie terapii **zalecanych w II linii leczenia, ale tylko jeżeli nie były one uprzednio stosowane**, a preferowanymi opcjami leczenia są następujące schematy:

- bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane, jeśli stosowano wcześniej bendamustynę¹³);
- cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon (CHOP) + obinutuzumab lub rytuksymab;
- cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon (CVP) + obinutuzumab lub rytuksymab;
- lenalidomid + rytuksymab [NCCN 2025].

W polskich wytycznych klinicznych przy nawrocie choroby po 2 liniach leczenia zalecono stosowanie także copanlisibu oraz duwelisybu. Wskazano również na możliwość zastosowania schematów jak w 2. linii leczenia DLBCL, w tym obejmujących ASCT i allo-SCT [PTOK 2020].

¹³ Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego Programu lekowego, u chorych na chłoniaka grudkowego bendamustyna + obinutuzumab powinna być zastosowana w wcześniejszych liniach leczenia, tj. w ramach 1. linii leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) lub w 2. lub kolejnych liniach leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną

W odnalezionych wytycznych zidentyfikowano także zalecenia dot. stosowania chemioterapii wysokodawkowej z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) w ramach III lub kolejnych liniach leczenia [NCCN 2025, NCI 2024, AHS 2024, BSH 2020]. Ta terapia w części dokumentów jest zalecana wyłącznie dla młodszych chorych (tj. w wieku <75 r.ż.) [AHS 2024] bądź chorych w dobrej kondycji [BSH 2020].

Rekomenduje się również stosowanie allogenicznych SCT (allo-SCT) [AHS 2024, PTOK 2020, ESMO 2020], często tylko w wybranych przypadkach oraz u młodszych chorych, bądź chorych w dobrej kondycji [AHS 2024, ESMO 2020], idelalazybu w monoterapii [AHS 2024, PTOK 2020, ESMO 2020, BSH 2020], a także radioimmunoterapii/radioterapii [BSH 2020] .

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis odnalezionych wytycznych. Należy zwrócić uwagę, że epkorytamab uzyskał rejestrację we wskazaniu chłoniak grudkowy 19 sierpnia 2024 roku.

Tabela 9.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka grudkowego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
NCCN 2025 ¹⁴	<u>Schematy stosowane w co najmniej 3. linii leczenia:</u> <u>Preferowane schematy:</u> • terapia angażująca komórki T: ◦ terapia przeciwciałami bispecyficznymi: ▪ epkorytamab; ▪ mosunetuzumab; ◦ terapia CAR-T skierowanymi przeciwko antygenowi CD19: ▪ aksykabtagen cytoleucel; ▪ lizokabtagen maraleucel; ▪ tisagenlecleucel. <u>Pozostałe schematy:</u> • inhibitor EZH2: tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2); • inhibitor BTK: zanubrutynib + obinutuzumab; <u>Terapia konsolidacyjna III linii:</u> • allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego w wybranych przypadkach (tj. niepowodzenie mobilizacji i trwałe zajęcie szpiku kostnego). <u>Można zastosować terapie zalecane w 2. linii leczenia, jeśli nie były uprzednio stosowane, tj.:</u> • preferowane schematy: ◦ bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane, jeśli leczono wcześniej bendamustyną); ◦ CHOP + obinutuzumab lub rytuksymab; ◦ CVP + obinutuzumab lub rytuksymab; ◦ lenalidomid + rytuksymab. • pozostałe schematy: ◦ lenalidomid (jeśli chory nie jest kandydatem do terapii przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20); ◦ lenalidomid + obinutuzumab; ◦ obinutuzumab; ◦ rytuksymab;

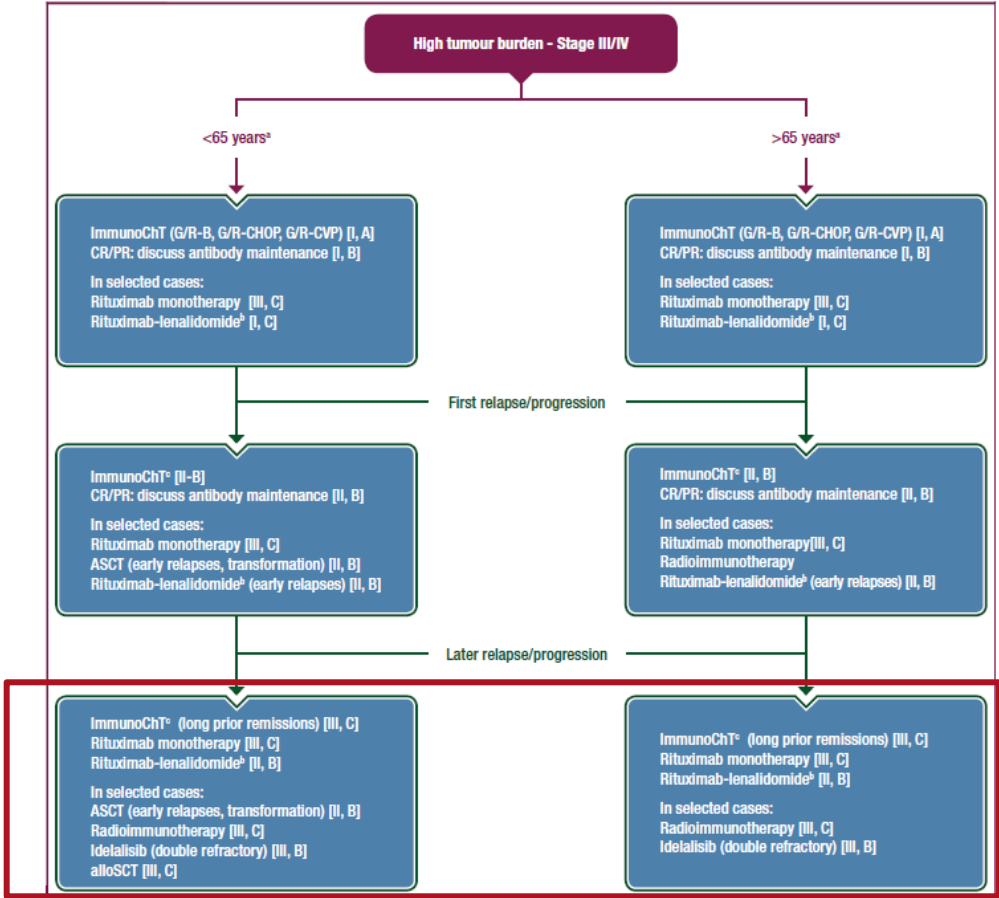
¹⁴ Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- starsi lub niesprawni chorzy, jeśli inne terapie w opinii lekarza nie będą tolerowane: - rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo, 4 dawki); - tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2); - cyklofosfamid ± rytuksymab; - leczenie podtrzymujące (opcjonalne): - rytuksymab (kategoria 1); - obinutuzumab w przypadku choroby opornej na rytuksymab. - leczenie konsolidacyjne (opcjonalne): - chemioterapia wysokodawkowa z ratunkowym ASTC.
AHS 2024	Leczenie nawrotowego chłoniaka grudkowego jest dobierane w zależności od cech chorego (np. wiek, obecność chorób towarzyszących, objawy, cele leczenia) oraz zaawansowania choroby (stadium, umiejscowienie, wcześniejsze terapie, czas od zakończenia poprzedniej terapii). <u>Terapie zalecane w ramach ≥2. linii leczenia:</u> - chemioterapia wysokodawkowa z ASCT – chorzy w dobrej kondycji, <75 r.ż. w pierwszym lub drugim nawrocie, którzy akceptują potencjałe ryzyko i toksyczność; - lenalidomid + rytuksymab – chorzy, dla których zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii + SCT jest nieodpowiednie; - terapia komórkowa CAR-T – chorzy z chorobą nawrotową/oporną na leczenie w stadium 1-3A po co najmniej 2 liniach leczenia; - powtórna chemioimmunoterapia (obinutuzumab, bendamustyna) – chorzy, którzy osiągnęli długoterminową remisję po pierwszej terapii. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem powinno być stosowane tylko raz w czasie trwania choroby (pierwsza remisja lub pierwszy nawrót); - idelalizyb – może być rozważony u chorych podwójnie opornych (brak odpowiedzi lub progresja w czasie 6 miesięcy od leczenia zarówno rytuksymabem, jak i leku alkilującym, jednak wiąże się z częstymi powikłaniami (zakażeniami oraz toksycznością); - allo-SCT – rzadko przeprowadzane, ale można rozważyć u zmotywowanych chorych w dobrej kondycji, z nawrotem po ASCT i/lub terapii CAR-T oraz u których uzyskano odpowiednią odpowiedź na terapię przed przeszczepieniem.
NCI 2024	Chłoniak grudkowy stopnia 1-3a: - terapia komórkowa CAR-T – chorzy z progresją po ≥2 liniach leczenia; - mosunetuzumab – chorzy z progresją po ≥2 liniach leczenia; - leczenie konsolidacyjne – można rozważyć przy nawrocie po terapii reindukującej z zastosowaniem ASCT lub allo-SCT. Chłoniak grudkowy stopnia 3b: - chemioterapia wysokodawkowa z ASCT – chorzy po nawrocie [poziom dowodów: C1]; - terapia komórkowa CAR-T (lizokabtagen maraleucel) – chorzy po ≥2 liniach leczenia [poziom dowodów: C3]. Chorzy z chorobą oporną/nawrotową (bez wyszczególnienia stopnia zaawansowania): - lenalidomid + rytuksymab [poziom dowodów: B1] i leczenie podtrzymujące rytuksymabem [poziom dowodów A1]; Chorzy z nawrotem:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- rytuksymab +/- chemioterapia stosowana w I linii leczenia; - obinutuzumab + bendamustyna (następnie obinutuzumab w leczeniu podtrzymującym) [poziom dowodów A1]; - lenalidomid + rytuksymab [poziom dowodów C3]; - zanubratynib + obinutuzumab – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [poziom dowodów: B1]; - tazemetostat – chorzy oporni lub po nawrocie [poziom dowodów C3]; - mosunetuzumab – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [poziom dowodów: C3]; - CAR-T – chorzy po ≥ 2 liniach leczenia [poziom dowodów: C3]; - ASCT lub allo-SCT po chemioimmunoterapii – w wielu ośrodkach stosowana u chorych wysokiego ryzyka, z szybkim nawrotem po chemioterapii [poziom dowodów B1]
BSH 2020	Terapie zalecane w ramach ≥ 2. linii leczenia: - immunochemioterapia (powtórna terapia rytuksymabem + ten sam schemat chemioterapii co stosowany poprzednio – chorzy, którzy uprzednio uzyskali długą remisję; terapia rytuksymabem + alternatywny schemat chemioterapii – chorzy z krótką remisją) i leczenie podtrzymujące¹⁵; - bendamustyna w skojarzeniu z obinutuzumabem – chorzy oporni na rytuksymab i leczenie podtrzymujące¹⁶; - chemioterapia wysokodawkowa z ratunkowym ASCT – do rozważenia dla chorych w dobrej kondycji przy 2. lub kolejnej remisji; - radioimmunoterapia lub idelalizyb w monoterapii – do rozważenia przy konieczności leczenia; - obserwacja – do rozważenia przy braku objawów oraz standardowych wskazań do terapii; - radioterapia w niskich dawkach – do rozważenia dla kontroli objawów; - udział w badaniu klinicznym – zawsze należy rozważyć, jeśli jest taka możliwość.
ESMO 2020	Terapie zalecane w ramach ≥ 2. linii leczenia: - immunochemioterapia – zalecana przy wcześniejszych długich remisjach, preferowana w przypadku oporności na rytuksymab [III, C]; - chemioterapia – niezalecana po 2 i kolejnych nawrotach [III, C]; - rytuksymab [III, C] - lenalidomid + rytuksymab [II, B]; - idelalizyb – zalecany tylko w przypadkach podwójnej oporności z profilaktyką przeciwwakaźną (kotrimoksazol/acyklowir) i monitorowaniem zakażeń wirusem cytomegalii; - allo-SCT – u wybranych młodszych chorych (<65. r.ż.) wysokiego ryzyka w 2. lub kolejnym nawrocie lub z nawrotem po ASCT;

¹⁵ Leczenie podtrzymujące do rozważenia u osób, u których nastąpił nawrót choroby, które zareagowały na terapię reindukcyjną, nie otrzymywały wcześniej leczenia podtrzymującego przeciwciałami i nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowej.

¹⁶ Leczenie podtrzymujące do rozważenia u osób, u których nastąpił nawrót choroby, które zareagowały na terapię reindukcyjną, nie otrzymywały wcześniej leczenia podtrzymującego przeciwciałami i nie kwalifikują się do terapii wysokodawkowej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	- ASCT – zalecane chorym w wieku <65. r.ż. przy wczesnych nawrotach, transformacji [II, B]; - radioimmunoterapia – chorzy > 65. r.ż. Na poniższym rysunku przedstawiono sugerowany schemat leczenia w przebiegu chłoniaka grudkowego:  <pre> graph TD Start[High tumour burden - Stage III/IV] --> Age1[<65 years*] Start --> Age2[>65 years*] Age1 --> Box1["ImmunoChT (G/R-B, G/R-CHOP, G/R-CVP) [I, A] CR/PR: discuss antibody maintenance [I, B] In selected cases: Rituximab monotherapy [III, C] Rituximab-lenalidomide^b [I, C]"] Age2 --> Box2["ImmunoChT (G/R-B, G/R-CHOP, G/R-CVP) [I, A] CR/PR: discuss antibody maintenance [I, B] In selected cases: Rituximab monotherapy [III, C] Rituximab-lenalidomide^b [I, C]"] Box1 -- "First relapse/progression" --> Box3["ImmunoChT^a [II, B] CR/PR: discuss antibody maintenance [II, B] In selected cases: Rituximab monotherapy [III, C] ASCT (early relapses, transformation) [II, B] Rituximab-lenalidomide^b (early relapses) [II, B]"] Box2 -- "First relapse/progression" --> Box4["ImmunoChT^a [II, B] CR/PR: discuss antibody maintenance [II, B] In selected cases: Rituximab monotherapy [III, C] Radioimmunotherapy Rituximab-lenalidomide^b (early relapses) [II, B]"] Box3 -- "Later relapse/progression" --> Box5["ImmunoChT^a (long prior remissions) [III, C] Rituximab monotherapy [III, C] Rituximab-lenalidomide^b [II, B] In selected cases: ASCT (early relapses, transformation) [II, B] Radioimmunotherapy [III, C] Idelalisib (double refractory) [III, B] alloSCT [III, C]"] Box4 -- "Later relapse/progression" --> Box6["ImmunoChT^a (long prior remissions) [III, C] Rituximab monotherapy [III, C] Rituximab-lenalidomide^b [II, B] In selected cases: Radioimmunotherapy [III, C] Idelalisib (double refractory) [III, B]"] style Box5 stroke:#f00,stroke-width:2px style Box6 stroke:#f00,stroke-width:2px </pre>
PTOK 2020	Terapie zalecane w ramach ≥2. linii leczenia:

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	• immunochemioterapia (tj. rytuksymab + bendamustyna, rytuksymab + CHOP lub rytuksymab + CVP albo obinutuzumab + bendamustyna, obinutuzumab + CHOP lub obinutuzumab + CVP) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies., przez 2 lata; • bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m² co 2 mies. × 12; • rytuksymab + bendamustyna; • lenalidomid ± rytuksymab; • radioimmunoterapia; • idelalizyb – przy oporności na rytuksymab i leki alkilujące; • copanlisib, duwelisyb – przy nawrocie/oporności po 2 wcześniejszych liniach leczenia) • schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL, obejmujące ASCT i allo-SCT; • leczenie konsolidujące – ASCT lub allo-SCT.

NCCN 2025

Siła rekomendacji:

- 1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośnie zgodność NCCN (≥ 85% panelu) co do zasadności stosowania interwencji
- 2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośnie zgodność NCCN (≥ 85% panelu) co do zasadności stosowania interwencji
- 2B – oparta na dowodach niższej jakości, zgodność NCCN (≥ 50%, ale <85% panelu) co do zasadności stosowania interwencji
- 3 – oparta na dowodach dowolnej jakości, znaczna niezgodność NCCN co do zasadności stosowania interwencji

Kategorie preferencji:

Interwencja preferowana – interwencje zalecane w oparciu o wyższą skuteczność, korzystniejszy profil bezpieczeństwa, a w stosownych przypadkach przystępność cenową

Pozostałe zalecane interwencje – interwencje o nieco mniejszej skuteczności, większej toksyczności lub zalecane w oparciu o mniej dojrzałe dane bądź znacznie mniej przystępne cenowo w przypadku podobnych wyników skuteczności i bezpieczeństwa

Przydatne w pewnych okolicznościach – interwencje, które mogą być stosowane wśród wybranych grup chorych

NCI 2024:

Poziom dowódów:

C1 – seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z przypadkami nienastępującymi po sobie, w których punktem końcowym jest całkowite przeżycie od określonego czasu, całkowita śmiertelność, śmiertelność z określonej przyczyny lub starannie oceniona jakość życia.

C2 – seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z przypadkami nienastępującymi po sobie, w których punktem końcowym są różnice w przeżyciu wolnym od zdarzeń, przeżyciu wolnym od choroby lub przeżyciu wolnym od progresji choroby.

C3 – seria przypadków lub inne badanie obserwacyjne, w tym badania z przypadkami nienastępującymi po sobie, w których punktem końcowym jest wskaźnik odpowiedzi na leczenie lub pomiar jakości życia, który prawdopodobnie nie był starannie zebrany, klinicznie istotny bądź starannie oceniony

ESMO 2020

Poziom dowodów:

- I – dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności
- II – niewielkie badania randomizowane lub duże badania randomizowane, w których podejrzewa się obecność błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność
- III – badania prospektywne kohortowe
- IV – badania retrospektywne kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (ang. *case-control*)
- V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów

Siła rekomendacji:

- A – silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, stanowczo rekomendowane
 - B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie rekomendowane
 - C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (działania niepożądane, koszty itp.), rekomendowane opcjonalnie
 - D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nierekomendowane
 - E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, stanowczo nierekomendowane
- AHS 2020, BSH 2020, PTOK 2020** – nie raportowano poziomu dowodu oraz siły rekomendacji
-

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka w Polsce w leczeniu chorych z R/R FL obejmuje, zgodnie z treścią aktualnego *Obwieszczenia MZ*:

- terapie dostępne w ramach *Programu lekowego B.12.FM. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85) – część I*:
 - w 2. lub kolejnych liniach leczenia – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
 - w 3. lub kolejnych liniach leczenia – mosunetuzumab w monoterapii.
- terapie dostępne w ramach katalogu C [Obwieszczenie MZ].

Terapia CAR-T nie jest obecnie refundowana w Polsce u chorych z R/R FL.

Należy jednak podkreślić iż lek Kymriah® (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „*Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe*” otrzymał w 2023 roku negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT [REK 115/2023]. Dla pozostałych potencjalnych nowych terapii (Axi-cel, Liso-cel i OBI+ zanubrutynib) na stronie AOTMiT nie odnaleziono informacji o złożeniu wniosku refundacyjnego przez odpowiednie podmioty odpowiedzialne.

4.2.1. Program lekowy B.12.FM.

Chorzy z chłoniakami B-komórkowymi obecnie w Polsce mogą skorzystać z leczenia refundowanego w ramach *Programu Lekowego B.12.FM.: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)* [Obwieszczenie MZ]. W części I Programu dotyczącej chłoniaka grudkowego udostępnia się następujące terapie:

- obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w ramach 1. linii leczenia;
- obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w ramach 2. lub kolejnych linii leczenia;
- mosunetuzumabem w monoterapii w ramach 3. lub kolejnych linii leczenia.

Do części I Programu lekowego B.12.FM. kwalifikują się chorzy z histologicznie potwierdzonym rozpoznaniem chłoniaka grudkowego ≥ 18 r.ż., którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania leczenia objętego programem zgodnie z odpowiednimi ChPL.

Co więcej, wymagany jest brak obecności aktywnych, ciężkich zakażeń, istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych będących przeciwwskazaniem do terapii. Przed włączeniem do programu konieczne jest stwierdzenie adekwatnej wydolności narządowej (na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi), a także braku nadwrażliwości na lek, białka masy lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku. Przed rozpoczęciem leczenia należy także wykluczyć ciążę i okres karmienia piersią, a chorzy muszą wyrazić zgodę na stosowanie antykoncepcji (zgodnie z obowiązującymi ChPL). Obowiązują także dodatkowe kryteria kwalifikacji do poszczególnych terapii [Obwieszczenie MZ].

Zgodnie z treścią Programu lekowego leczenie mosunetuzumabem w monoterapii powinno trwać 8 cykli, jeśli po tym czasie stwierdzono całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) lub 17 cykli, jeśli po 8 cyklach stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie (PR) lub stabilną chorobę (SD). W przypadku progresji po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia, wystąpienia objawów nadwrażliwości uniemożliwiających kontynuację leczenia, okresu ciąży lub karmienia piersią, a także wystąpienia chorób lub stanów w opinii lekarza uniemożliwiających dalsze leczenie chory jest wykluczany z Programu. Dodatkowo wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności oraz rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii skutkuje przerwaniem leczenia w ramach Programu [Obwieszczenie MZ].

4.2.2. Katalog C

Terapie dostępne w ramach katalogu C w leczeniu chorych z R/R FL obejmują następujące opcje:

- **gemcytabina** – w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe;
- **lenalidomid** – m.in. w skojarzeniu z rytuksymabem w przypadku leczenia dorosłych chorych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a;
- **bendamustyna** – w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:
 - a) oporności na rytuksymab lub
 - b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub
 - c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.

- pozostałe (brak wskazania linii leczenia w Obwieszczeniu MZ): siarczan bleomycyny / karboplatyna / chlorambucyl / cisplatyna / kladrybina / cyklofosfamid / cytarabina / dakarbazyna / doksorubicyna / doksorubicyna liposomalna / epirubicyna / etopozyd / fludarabina / ifosfamid / melfalan / merkaptopuryna / metotreksat / oksaliplatyna / pegaspargaza / rytuksymab / tioguanina winkrystyna / pleryksaforum [Obwieszczenie MZ].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza i obciążenie społeczno-ekonomiczne

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Chłoniak grudkowy to nowotwór o wieloletnim przebiegu, z okresami remisji i nawrotów lub progresji [PTOK 2022]. Objawy związane z chorobą oraz toksyczny wpływ kolejnych linii leczenia wpływa na pogorszenie jakości życia chorych na FL. Wyniki badań wskazują, że u chorych na indolentne NHL (iNHL) jakość życia jest zbliżona do jakości życia chorych na agresywne postacie chłoniaka nieziarniczego. Zgodnie z wynikiem badania ankietowego przeprowadzonego z udziałem 251 chorych w Europie i Stanach Zjednoczonych ogólny stan zdrowia/jakość życia chorych z FL jest znacząco gorszy/a w porównaniu z ogólną populacją chorych na NHL [Johnson 2024].

Rokowanie jest uwarunkowane kilkoma czynnikami, w tym liczbą wcześniejszych schematów leczenia, stanem oporności i postępującym spadkiem rezerwy szpiku kostnego. U chorych z wczesnym postępowaniem choroby, szczególnie w ciągu 24 miesięcy od rozpoczęcia immunochemioterapii pierwszego rzutu (POD24), obserwuje się stosunkowo wysokie ryzyko zgonu [EMA 2024].

Po każdej kolejnej linii terapii chorzy z nawrotową lub oporną (R/R) chorobą doświadczają znacząco zmniejszonych wskaźników odpowiedzi i skróconego czasu trwania odpowiedzi (DOR) [EMA 2024]. Wyniki badań wskazują, że u chorych na FL w czasie nawrotu choroby jakość życia jest niższa niż u chorych nowo rozpoznanych lub wykazujących częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie [NICE 2016]. **Objawy choroby stają się bardziej uciążliwe z każdą kolejną linią leczenia, co podkreśla konieczność zwiększenia dostępu chorych do skutecznych terapii** [Johnson 2024].

Długość przeżycia wolnego od progresji choroby po pierwszym nawrocie gwałtownie spada w kolejnych liniach leczenia [Iacoboni 2025]. Chorzy z R/R FL po ≥ 2 . wcześniejszych liniach terapii stanowią grupę o szczególnie złych rokowaniach [EMA 2024].

W 2024 roku w Polsce przeprowadzono internetowe badanie ankietowe dotyczące życia chorych mierzących się z chorobami hematologicznymi oraz nowotworami krwi i układu chłonnego. Wyniki wykazały, że:

- u co trzeciego respondenta czas prawidłowego rozpoznania od momentu zgłoszenia się do systemu ochrony zdrowia wynosił ponad 2 lata;
- 58% respondentów nie otrzymuje informacji o wszystkich dostępnych opcjach terapeutycznych;
- 10,2% chorych przyznało, że z uwagi na pogarszający się stan zdrowia musiało przejść na rentę lub też przebywa na zwolnieniu lekarskim (4,7%);
- 21,3% ankietowanych o swojej chorobie dowiedziało się, pobierając już świadczenie emerytalne;
- 28% ankietowanych posiada jednocześnie orzeczenie o niepełnosprawności [Raport Hematologia 2024].

Indolentne chłoniaki nieziarnicze mogą prowadzić do wcześniejszego przejścia na emeryturę, zmniejszenia produktywności w wyniku objawów choroby lub działań niepożądanych terapii, konieczności hospitalizacji, leczenia powikłań oraz korzystania ze zwolnień lekarskich. Produktywność i możliwość wykonywania codziennych czynności jest obniżona zwłaszcza u chorych poddawanych chemioterapii [NICE 2016]. Rozpoczęcie terapii i związany z tym brak możliwości wykonywania pracy mogą przyczyniać się do konieczności uzyskania przez chorych wsparcia finansowego [Lymphoma Association 2018].

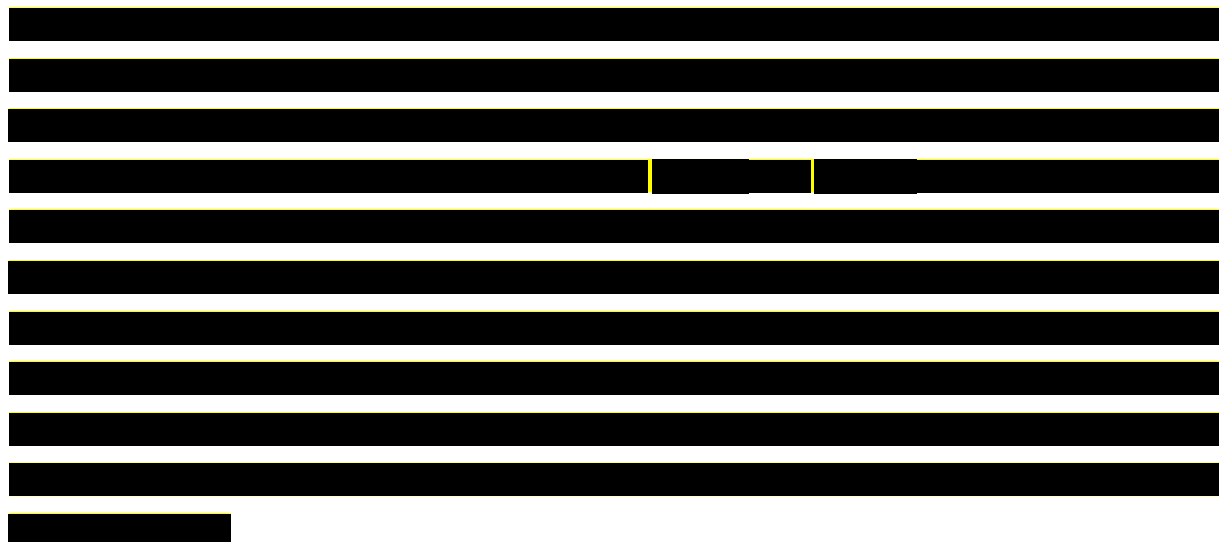
Wyniki przekrojowych badań przeprowadzonych wśród chorych na iNHL wskazują, że około 25% chorych wymaga opieki (głównie małżonka, partnera, krewnego). Opiekunowie stają w obliczu trudności w zakresie fizycznego i psychicznego funkcjonowania chorych, zakłócenia życia rodzinnego oraz istotnych obciążeń finansowych [NICE 2016].

Niezaspokojona potrzeba medyczna

Obecnie nie istnieje powszechnie akceptowany standard opieki w leczeniu R/R FL ze względu na bardzo zróżnicowany przebieg kliniczny choroby. Leczenie R/R FL jest uzależnione od zastosowanych poprzednio schematów leczenia, czasu trwania remisji, stanu sprawności i innych czynników [EMA 2024]

W ostatnim czasie kilka nowych terapii zostało zatwierdzonych przez EMA i/lub FDA do stosowania w ≥3. linii leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie FL. Do terapii tych należą m.in. tazemetostat, terapie CAR-T (Axi-cel, Tisa-cel i Liso-cel), przeciwciała bispecyficzne (mosunetuzumab i epkorytamab) oraz zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem. **Obecnie najwięcej uwagi poświęca się terapiom CAR-T oraz**

przeciwciałom bispecyficznym ze względu na ich wysoką skuteczność, a tym samym możliwość zrewolucjonizowania schematów leczenia R/R FL [Iacoboni 2025].



W związku ze znaczącym negatywnym wpływem na jakość życia chorych objawów FL oraz konieczności stosowania wielu linii leczenia niezbędne jest zapewnianie chorym skutecznych alternatyw terapeutycznych. W Polsce występuje ograniczona dostępność chorych z R/R FL do terapii o udowodnionej skuteczności stosowanych w ramach ≥ 3 . linii leczenia. Aktualnie dostępne terapie w 3. i kolejnych liniach leczenia FL wymagają iniekcji dożylnych, a także uciążliwych dla chorego hospitalizacji. Dostęp do, dostępnej „z półki”, możliwej do podania ambulatoryjnego w 3. i kolejnych liniach, nadal jest niezaspokojoną potrzebą medyczną.

Podsumowując, wśród chorych z R/R FL wciąż występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do alternatywnych opcji leczenia, w tym dobrze tolerowanej terapii podskórnej z „potencjałem wyleczenia”.

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą we wnioskowanej populacji może stanowić produkt leczniczy Tepkinly®. W dokumencie EMA 2024 wskazano, że terapia EPKO może przynieść znaczące korzyści chorym na FL – dane kliniczne, wskazują na występowanie częściowej i całkowitej odpowiedzi na leczenie EPKO u wysokiego odsetka intensywnie przeleczonych chorych na R/R FL, u których nie powiodło się kilka linii zatwierdzonego leczenia. **Komiteta EMA uznał, że otrzymane wyniki wskazują na klinicznie istotną korzyść tej terapii** [EMA 2024]. Warto również wspomnieć, że amerykańska FDA przyznała epkorytamabowi status leku przełomowego w leczeniu chłoniaka grudkowego, zaś w

¹⁸ Większość chorych preferuje leczenie podskórne w porównaniu z leczeniem dożylnym, z uwagi na mniejszą ilość czasu spędzanego w ośrodku/klinice, większy komfort podczas podawania i mniejszy negatywny wpływ emocjonalny [Rummel 2017]

dawkowanie leczenia bispecyficznego, jednakże ograniczenia logistyczne (w tym proces technologiczny związany z pobraniem i modyfikacją limfocytów chorego) oraz finansowe, czas potrzebny do przygotowania terapii CAR-T oraz trudny dostęp do tego leczenia w wielu szpitalach regionalnych stanowią znaczne ograniczenie dla tego leczenia [EMA 2024].

Dodatkowo, w przypadku terapii CAR-T wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa mogą hamować entuzjazm związany z wprowadzeniem tej opcji do wcześniejszych linii leczenia w przypadku choroby indolentnej [Iacoboni 2025]. Terapia CAR-T wiąże się z wyższym ryzykiem wystąpienia ciężkiego CRS (zespół uwalniania cytokin) i ICANS (zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego), często wymagając przedłużonej hospitalizacji chorych. Powoduje to ograniczenie podawania tego leczenia do specjalistycznych ośrodków z odpowiednimi zasobami [Iacoboni 2025].

Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2024*, oczekuje się, iż EPKO wniesie znaczący wkład w opiekę nad chorymi z R/R FL w porównaniu z terapiami komórkowymi CAR-T, ze względu na zwiększoną dostępność. W przeciwieństwie do terapii CAR-T, **EPKO może być stosowany we wszystkich ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorych onkologicznych bez opóźnień i bez ograniczeń związanych z indywidualną produkcją terapii komórkowych CAR-T**, które mogą uniemożliwić dostęp do leczenia chorym z szybko postępującą chorobą i pilnie potrzebującym leczenia [EMA 2024].

5. Interwencja – epkorytamab

Produkt leczniczy Tepkinly® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 22 września 2023 roku we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. W dniu 19 sierpnia 2024 roku wskazanie rejestracyjne zostało poszerzone o nawrotowy lub oporny na leczenie **chłoniak grudkowy** po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Tepkinly® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań zawierającego EPKO w dawce 4 mg/0,8 ml roztworu o stężeniu 5 mg/ml¹⁹ oraz w dawce 48 mg/0,8 ml o stężeniu 60 mg/ml. Roztwór jest bezbarwnego/ lekko żółty o pH równym 5,5 oraz osmolalności wynoszącej ok. 211 mOsm/kg. Każda fiołka zawiera substancję pomocniczą w postaci 21,9 mg sorbitolu i 0,42 mg polisorbatu 80 [ChPL Tepkinly®].

Zgodnie z informacją podaną przez EMA produkt leczniczy Tepkinly® stosowany w leczeniu chłoniaka grudkowego był objęty statusem leku sierocego od 21 czerwca 2022 r. Jednak status ten został wycofany w lipcu 2024 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego [EMA 2024].

Z kolei FDA przyznała produktowi leczniczemu Tepkinly® status „terapii przełomowej” w leczeniu R/R FL. W ramach tego statusu instytucja przekazuje producentowi wytyczne efektywnego rozwoju leku oraz przyspiesza przegląd leków stosowanych w terapii poważnych schorzeń, dla których istnieją dowody o istotnej przewadze nad innymi dostępnymi terapiami [FDA 2024].

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana [ChPL Tepkinly®].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

¹⁹ zastosowanie dawki 0,16 mg oraz 0,8 mg wymaga rozcieńczenia. Dla dawki 3 mg rozcieńczenie nie jest wymagane.

Tabela 10.
Charakterystyka produktu leczniczego Tepkinly®

Kod ATC²⁰	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe. Kod ATC: L01FX27
Działanie leku	Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1, które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T. Aktywność EPKO zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD20 i endogennych limfocytów T wykazujących ekspresję CD3 przez EPKO, który indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek wykazujących ekspresję CD20 za pośrednictwem limfocytów T. Region Fc EPKO jest wyciszony, aby zapobiec aktywacji efektorowych mechanizmów odpornościowych niezależnych od celu, takich jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Tepkinly® w monoterapii jest wskazany do stosowania w monoterapii u dorosłych chorych: • <u>z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej;</u> • z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać zgodnie z poniższym schematem zwiększania dawki w cyklach 28-dniowych. We wskazaniu dla chorych na chłoniaka grudkowego stosuje się schemat trypoziomowego zwiększania dawki produktu leczniczego Tepkinly®: • cykl 1: ○ 0,16 mg EPKO w 1. dniu (dawka początkowa, poziom 1.); ○ 0,8 mg w 8. dniu (zwiększenie dawki poziom 2.); ○ 3 mg w 15. dniu (zwiększenie dawki poziom 3.); ○ 48 mg w 22. dniu (pierwsza pełna dawka); • cykle 2.-3.: 48 mg EPKO w 1., 8., 15. i 22. dniu; • cykle 4.-9.: 48 mg EPKO w 1. i 15. dniu; • cykl 10. i kolejne: 48 mg EPKO w 1. dniu. Produkt leczniczy Tepkinly® jest przeznaczony do podania podskórnego i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w dolną część brzucha lub udo. Zaleca się zmianę miejsca wstrzyknięcia z lewej na prawą stronę lub odwrotnie, zwłaszcza podczas cotygodniowego schematu podawania (tj. cykli 1.-3.). Zaleca się stosowanie premedykacji w związku z CRS, tj.: • cykl 1. (wszyscy chorzy) – deksametazon²¹ (15 mg doustnie lub dożylnie) lub prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt oraz difenhydramina (50 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy i paracetamol (650 do 1 000 mg doustnie) • cykl 2. i kolejne (chorzy, u których wystąpił CRS 2. lub 3 stopnia przy poprzedniej dawce²²) - deksametazon (15 mg doustnie lub dożylnie) lub prednizolon (100 mg doustnie lub dożylnie) lub równoważny produkt leczniczy.

²⁰ Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

²¹ Deksametazon jest preferowany w profilaktyce CRS

²² W przypadku wystąpienia zdarzenia CRS o nasileniu 4. stopnia, należy zakończyć leczenie EPKO

	Zdecydowanie rekomenduje się stosowanie leków profilaktycznych przeciwko zapaleniu płuc wywołanym przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> i zakażeniu wirusem opryszczki, zwłaszcza u chorych, którzy jednocześnie przyjmują kortykosteroidy. Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać chorym odpowiednio nawodnionym. Zdecydowanie rekomenduje się, aby wszyscy chorzy przestrzegali następujących wytycznych związanych z podażą płynów podczas cyklu 1. (chyba że występują przeciwwskazania medyczne): • spożywanie 2-3 l płynów w czasie 24 godzin przed każdym podaniem EPKO; • należy wstrzymać przyjmowanie leków przeciwnadciśnieniowych przez 24 godziny przed każdym podaniem EPKO; • podać 500 ml izotonicznych płynów dożylnych w dniu podawania EPKO przed podaniem dawki oraz • spożywanie 2-3 l płynów w czasie 24 godzin po każdym podaniu EPKO. Zaleca się, aby chorzy, którzy mają podwyższone ryzyko wystąpienia klinicznego zespołu rozpadu guza, byli nawadniani i profilaktycznie otrzymywali produkt leczniczy obniżający stężenie kwasu moczowego.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	W ramach Programu Lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B komórkowe – część I (ICD-10: C82, C83, C85).
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Tepkinly® musi być podawany wyłącznie pod nadzorem osoby należącej do wykwalifikowanego personelu medycznego mającej doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Przed podaniem EPKO w cyklu 1. dostępna powinna być co najmniej 1 dawka tocilizumabu w celu zastosowania w przypadku wystąpienia CRS. Należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w czasie 8 godzin od podania poprzedniej dawki tocilizumabu.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Należy poinformować chorych o objawach przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS oraz o konieczności zgłoszenia się po natychmiastową pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych w dowolnym momencie terapii. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tepkinly® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Leczenie epkorytamabem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zakażeń. U chorych otrzymujących EPKO zgłaszano wystąpienie zespołu rozpadu guza. Chorym ze zwiększonym ryzykiem zespołu rozpadu guza zaleca się nawodnienie i profilaktyczne leczenie produktem leczniczym obniżającym stężenie kwasu moczowego. U chorych leczonych epkorytamabem zgłaszano przypadki zaostrzenia objawów nowotworu. Objawy mogą obejmować miejscowy ból i obrzęk. Istnieją ograniczone dane dotyczące chorych z chłoniakiem grudkowym z negatywnym wynikiem ekspresji CD20 leczonych EPKO i jest możliwe, że chorzy z tych grup mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z chorymi z chłoniakiem grudkowym z pozytywną ekspresją CD20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem EPKO chorych z DLBCL i chłoniakiem grudkowym z utratą ekspresji CD20. Lekarz musi poinformować chorego o ryzyku wystąpienia CRS i ICANS oraz wszelkich objawach przedmiotowych i podmiotowych CRS i ICANS. Chorych należy poinstruować, aby natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS i (lub) ICANS. Chorzy powinni otrzymać kartę chorego i zostać poinstruowani, aby nosić kartę przez cały czas. Ta karta opisuje objawy CRS i ICANS, które jeśli wystąpią, powinny skłonić chorego do natychmiastowej pomocy lekarskiej. Podczas terapii EPKO nie należy podawać szczepionek żywych i (lub) żywych atenuowanych. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia EPKO i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Przed rozpoczęciem leczenia EPKO należy sprawdzić, czy chore w wieku rozrodczym nie są w ciąży.

	Ze względu na mechanizm działania EPKO podawany kobietom w okresie ciąży może powodować uszkodzenie płodu, w tym limfocytopenię limfocytów B i zmiany w prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Nie wiadomo, czy EPKO przenika do mleka ludzkiego lub ma wpływ na produkcję mleka. Ponieważ wiadomo, że immunoglobuliny IgG są obecne w mleku, narażenie noworodka na EPKO może nastąpić poprzez transfer w okresie laktacji. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia EPKO i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Wpływ EPKO na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznany. Epkorytamab wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia ICANS należy poinformować chorych o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych, jazdy na rowerze lub używania ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn (lub unikanie tych czynności w przypadku wystąpienia objawów).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Tepkinly® jest oznaczony symbolem czarnego odwróconego trójkąta. Oznacza to, że będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Produkt leczniczy Tepkinly® należy podawać do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Chorych należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu rozpadu guza, zwłaszcza chorych z dużą masą guza lub szybko proliferującymi guzami oraz chorych z zaburzeniami czynności nerek. Chorych należy monitorować pod kątem wyników badań biochemicznych krwi, a nieprawidłowości należy szybko leczyć. Po podaniu EPKO należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS i (lub) ICANS i postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej. Należy monitorować chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed podaniem i po podaniu EPKO, a także odpowiednio leczyć. W przypadku gorączki neutropenicznej chorych należy ocenić pod kątem zakażenia i leczyć antybiotykami, płynami i z wykorzystaniem innego leczenia wspomagającego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Chorzy leczeni epkorytamabem powinni być monitorowani i oceniani pod kątem zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych. <u>Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (>20%)</u> były: CRS (D89.8), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80), zmęczenie (R53), zakażenie wirusowe (B34), neutropenia (D70), ból mięśniowo-szkieletowy (M79.1), gorączka (R50) i biegunka (K59.1).
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Tepkinly® jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w monoterapii dla chorych z potwierdzonym histologicznie DLBCL/DLBCL <i>de novo</i> bądź po transformacji z indolentnego chłoniaka przy: • nawrocie bądź oporności na wcześniejsze leczenie; • zastosowaniu wcześniej co najmniej 2 linii leczenia ogólnoustrojowego; • wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciało anti-CD20; • obecności przeciwwskazań do SCT w momencie kwalifikacji do programu lekowego lub wcześniejszym niepowodzeniu ASCT. Poziom odpłatności: bezpłatnie

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Tepkinly®*, *Obwieszczenie MZ*, *Klasyfikacja ICD-10*

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania epkorytamabu

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji²³ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://awttc.nhs.wales/>;
- CMA-AMC (uprzednio CADTH, kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cda-amc.ca/>;
- HAS²⁴ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

Nie odnaleziono żadnej opublikowanej rekomendacji dot. produktu leczniczego Tepkinly® w leczeniu chłoniaka grudkowego. Odnaleziono informację o 1 toczącym się procesie w G-BA [G-BA 2025].

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Tepkinly®

²³ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

²⁴ W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

w leczeniu chłoniaka grudkowego, jednak nie odnaleziono dokumentów opublikowanych w ramach wnioskowanego wskazania.²⁵

²⁵ W 2024 roku lek Tepkinly® był oceniany przez AOTMiT we wskazaniu nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej (DLBCL) i uzyskał pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT (nr 40/2024 z dnia 29 kwietnia 2024 r.) oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 38/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 r.)

6. Komparatory

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

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

Aktualnie w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego stosuje się w Polsce przeciwciała, które finansowane są w ramach katalogu chemioterapii (np. lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem) lub w zakresie Programu lekowego B.12.FM. leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (mosunetuzumab i obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną) [Obwieszczenie MZ].

W rozpatrywanej populacji docelowej stosuje się również chemioterapeutyki, bądź schematy chemioterapii, które są refundowane w leczeniu chłoniaka grudkowego w ramach katalogu chemioterapii, obejmujące bendamustynę, cyklofosfamid, cytarabinę, doksorubicynę, etopozyd, ifosfamid, winkrystynę, a także cisplatynę, gemcytabinę, karboplatynę i oksaliplatynę [Obwieszczenie MZ].

Wśród zalecanych w wytycznych klinicznych oraz refundowanych w leczeniu chłoniaka ziarniczego terapii zidentyfikowano także glikokortykosteroidy stosowane jako leczenie wspomagające przy chemioterapii oraz w leczeniu paliatywnym, w tym deksametazon, metyloprednizolon i prednizon [Obwieszczenie MZ].

Zgodnie z zaleceniami schemat ICE (ifosfamid, karboplatyna i etopozyd) w skojarzeniu z rytuksymabem może być stosowany w skojarzeniu z ASCT. Autologiczne SCT to metoda przeszczepienia, w której wykorzystywane są pobrane od chorego jego własne komórki,

jednak reinfuzja komórek krwiotwórczych następuje po zastosowaniu leczenia w dawkach mieloablacyjnych (kilkukrotnie większych niż stosowane rutynowo), a efekt przeciwnowotworowy zależy od zastosowanej chemioterapii [PTOK 2013]. Warto zaznaczyć, że w przeszczepieniach autologicznych w związku z zastosowaniem własnych komórek macierzystych chorego, istnieje ryzyko przeszczepienia komórek, które mogą wciąż mieć potencjał nowotworowy [National Institute of Health 2025, PTOK 2013]. Przeszczepienia komórek macierzystych są finansowane w ramach leczenia szpitalnego, regulowanego przez *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego* [Obwieszczenie MZ 2023].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie informacji przedstawionych w rozdziale opisującym aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu chłoniaka grudkowego (Rozdział 4.2) stwierdzono, że **potencjalnymi komparatorami dla produktu leczniczego Tepkinly® (epkorytamab) w zdefiniowanej populacji docelowej**, są:

- mosunetuzumab w monoterapii;
- obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
- chemioimmunoterapia:
 - lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - bendamustyna;
 - rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną;
 - chemioterapia ratunkowa obejmująca ifosfamid, karboplatynę i etopozyd (ICE) w skojarzeniu z rytuksymabem i ASCT;
 - schemat chemioterapii obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę i prednizon (CVP) w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon (CHOP) w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - schemat chemioterapii ICE w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - schemat chemioterapii zawierający bendamustynę, gemcytabinę i deksametoazon (BGD);
 - schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metyloprednizolon, cytarabinę i cisplatynę (ESHAP) w skojarzeniu z rytuksymabem;
 - schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę i oksaliplatynę (GemOX) w skojarzeniu z rytuksymabem.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów wraz z analizą ich sposobu finansowania w Polsce.

Tabela 11.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Przeciwciała monoklonalne/bispecyficzne					
Mosunetuzumab (Lunsumio®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FX25	3 czerwca 2022 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH	Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anti-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzymów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lizę komórek B, prowadząc do śmierci komórki.	W monoterapii w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.	Produkt leczniczy Lunsumio® jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Należy zastosować premedykację (w cyklu 1. i 2. wszystkim chorym, natomiast w cyklu 3. i kolejnych – chorym, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia (tj. kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwgorączkowe). Dawkowanie produktu leczniczego Lunsumio®: • cykl 1. – infuzja podawana przez minimum 4 godziny: 1 mg (dzień 1.); 2 mg (dzień 8.); 60 mg (dzień 15.); • cykl 2. – 60 mg; • cykl 3. i kolejne – 30 mg (jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1., kolejne infuzje mogą być podawane w czasie 2 godzin).	W ramach Programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w ramach 3. lub kolejnych linii leczenia dla chorych na chłoniaka grudkowego przy stanie sprawności 0-1 według skali ECOG oraz wcześniejszym stosowaniu przeciwciała anti-CD20 i leku alkilującego. Poziom odpłatności: bezpłatnie.

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				Produkt leczniczy Lunsumio® należy podawać przez 8 cykli, o ile u chorego nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby. Chorzy, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Chorzy, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio® osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u chorego nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.	
Obinutuzumab (Gazyvaro®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FA03	23 lipca 2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH	Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciała monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciała to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na	M.in. w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w leczeniu chorych z chłoniakiem grudkowym, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do	Lek Gazyvaro® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Leczenie indukcyjne: Produkt leczniczy Gazyvaro® należy podawać z bendamustyną w sześciu 28-dniowych cyklach <u>Dawkowanie:</u> Cykl 1.:	W ramach Programów lekowych: • B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w skojarzeniu z chemioterapią w 1. linii leczenia oraz w skojarzeniu z bendamustyną

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek.	6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby	• dzień 1. 1000 mg; • dzień 8. 1000 mg; • dzień 15. 1000 mg; Cykle 2. do 6.: dzień 1. – 1000 mg. Bendamustyna jest podawana dożylnie w Dniu 1. i 2. wszystkich cykli (Cykle 1-6) w dawce 90 mg/m ² /dobę. Leczenie podtrzymujące: U chorych, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne produktem leczniczym Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną, powinno się kontynuować podawanie dawki 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w monoterapii jako leczenie podtrzymujące raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).	w 2. lub kolejnych liniach leczenia; • B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1). Poziom odpłatności: bezpłatnie.
Rytuksymab (np. Riximyo®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe,	15 czerwca 2017 r. Podmiot odpowiedzialny: Sandoz GmbH.	Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20	M.in. • w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego	Przed każdym podaniem rytuksymabu należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).	m.in. w ramach katalogu chemioterapii C.51. (m.in. następujące kody ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7, C82.9)

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FA01		występuje w >95 % przypadków wszystkich NHL z komórek B. Antygen CD20 po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza, związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do	zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią; - w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne; - w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.	<u>Terapia skojarzona:</u> Zalecana dawka rytuksymabu w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli. Rytuksymab powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: Zalecana dawka rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała raz na 3	Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		antygen CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy		miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji). <u>Monoterapia:</u> Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie: zalecana dawka rytuksymabu w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie rytuksymabu w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała, podawanej w	

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.	
Lek o działaniu immunosupresyjnym					
Lenalidomid (np. Lenalidomide Accord®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki o działaniu immunosupresyjnym, inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04	20 września 2018 r Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare S.L.U	Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna. W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.	M.in. w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anty-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia 1–3a).	Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28 dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu wynosi 375 mg/m ² i.v. co tydzień w 1. cyklu (dni 1., 8., 15. i 22.) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu w cyklach od 2. do 5.	W ramach katalogu chemioterapii C.84.a, C.84.b., C.84.c., C.84.d. Poziom odpłatności: bezpłatnie
Chemioterapeutyki					
Bendamustyna (np. Bendamustine Accord®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe,	05 listopada 2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare	Bendamustyna chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej	M.in. chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w czasie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub	Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 do 60 minut. Bendamustyna chlorowodorek w dawce 120 mg/m ² powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.	W ramach katalogu chemioterapii C.67. (m.in. kody ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7) Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01A A09	Polska Sp. z o.o.	i podwójnej nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.	schematami zawierającymi rytuksymab		
Cisplatyna (np. Cisplatinum Accord®) Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA01	20 stycznia 2011 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Cisplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym zawierającym platynę. Cisplatyna ma właściwości biochemiczne podobne do dwufunkcyjnych środków alkilujących. Lek hamuje syntezę DNA przez wytwarzanie wewnątrz- i międzylańcuchowych wiązań krzyżowych w DNA. W mniejszym stopniu hamowana jest również synteza białka i kwasu rybonukleinowego (RNA).	M.in. zaawansowany lub przerzutowy rak jąder czy jajników <u>Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.</u>	W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania: - pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała (pc.) co 3 do 4 tygodni; 15 do 20 mg/m² pc. na dobę przez pięć dni, co 3 do 4 tygodni. Jeżeli cisplatyna stosowana jest w terapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Typowa dawka wynosi 20 mg/m ² pc. lub więcej, raz na 3 do 4 tygodni.	W ramach katalogu chemioterapii C.11. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie
Cyklofosfamid (np. Endoxan®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, kod ATC: L01AA01	01 września 1993 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	Lek Endoxan® jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA	M.in. w leczeniu chłoniaków złośliwych, w tym chłoniaka nieziarniczego	Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Możliwe jest także podanie doustne w formie tabletek drażgowanych.	W ramach katalogu chemioterapii C.13. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		i wiązań krzyżowych DNA – białko.			
Cytarabina (Alexan®) Kategoria farmakoterapeutyczna: antymetabolity (analogi pirymidyn), kod ATC: L01BC01	28 maja 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Cytarabina – antymetabolit z grupy antagonistów pirymidyny. Cytarabina należy do leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Mechanizm działania cytarabiny nie został całkowicie poznany, ale wydaje się, że działanie ara-CTP polega głównie na zahamowaniu aktywności polimerazy DNA.	M.in. - w monoterapii i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym złośliwych chłoniaków nieziarniczych; - w dużych dawkach w opornych na leczenie chłoniaków nieziarniczych	Droga podania: dożylna i podskórna. <u>Leczenie indukujące:</u> Zazwyczaj stosowaną dawką cytarabiny w leczeniu indukującym remisję jest 100 do 200 mg/m² pc. na dobę, w większości przypadków w ciągłej infuzji dożylniej lub w szybkiej infuzji podawanej przez 5 do 10 dni. <u>Leczenie podtrzymujące:</u> Dawka cytarabiny podtrzymująca remisję wynosi zwykle 70 do 200 mg/m² pc. na dobę w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym podawanym przez 5 dni co 4 tygodnie lub raz na tydzień. <u>Leczenie chłoniaków nieziarniczych:</u> Przypadki te są zwykle leczone z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej według schematów, np. w schemacie PROMACE-CYTABOM cytarabina w dawce 300 mg/m² pc. na dobę jest stosowana 8. dnia cyklu leczenia.	W ramach katalogu chemioterapii C.14. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Doksorubicyna (np. Doxorubicin-Ebewe®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, kod ATC: L01DB01.	20 lipca 1999 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Przeciwnowotworowe działanie doksorubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chociaż skuteczność doksorubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania doksorubicyny i innych antrycyklin.	M.in. chłoniaki nieziarnicze	<u>Dawkowanie w monoterapii:</u> Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 do 75 mg/m² pc. w infuzji dożylniej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m² pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. Maksymalna dawka skumulowana: nie należy przekraczać dawki 550 mg/m² pc. <u>Leczenie skojarzone:</u> Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.	W ramach katalogu chemioterapii C.20. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie
Etopozyd (np. Etoposid-Ebewe®) Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, pochodne podofilotoksyny, kod ATC: L01CB01	03 lipca 1998 r. Podmiot odpowiedzialny: EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Główny efekt działania etopozytu wydaje się mieć miejsce w późnej części fazy S i wczesnej części fazy G2 cyklu komórkowego u ssaków. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozytu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoizomerazą II DNA lub	M.in. w skojarzeniu z innymi zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka nieziarniczego u chorych dorosłych i pediatrycznych	Produkt leczniczy podawany jest drogą powolnej infuzji dożylniej (zwykle przez 30 do 60 minut). Zalecane dla dorosłych chorych dawki produktu leczniczego Etoposid-Ebewe® to 50 do 100 mg/m² pc. na dobę w dniach 1. do 5. lub 100 do 120 mg/m² pc. na dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do	W ramach katalogu chemioterapii C.24. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		tworzenia się wolnych rodników.		stosowania w przypadku leczonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować.	
Gemcytabina (np. Gemcitabinum Accord®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, analogi pirymidyny, kod ATC: L01BC05	17 maja 2012 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Gemcytabina, jest antymetabolitem pirymidyny. Cytotoksyczne właściwości gemcytabiny zależą od hamowania syntezy DNA dzięki połączeniu dwóch mechanizmów działania difosforanu i trifosforanu. Po przyłączeniu do nici DNA gemcytabina inicjuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, tzw. apoptozy.	M.in. w skojarzeniu z cisplatyną w leczeniu chorych z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami oraz w leczeniu chorych z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami <u>Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.</u>	Przykładowe dawkowanie w raku pęcherza moczowego (terapia skojarzona): Zalecane jest podawanie gemcytabiny w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 1000 mg/m ² pc., we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut w 1., 8. i 15. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Cisplatynę w zalecanej dawce 70 mg/m ² pc. należy podać w 1. dniu cyklu po wlewie gemcytabiny lub w 2. dniu każdego 28-dniowego cyklu. Czterotygodniowy cykl leczenia jest następnie powtarzany. W zależności od indywidualnej tolerancji produktu przez chorego można zastosować zmniejszoną dawkę w kolejnym cyklu lub podczas trwania cyklu.	W ramach katalogu chemioterapii C.28. (m.in. kod ICD-10: C82) Poziom odpłatności: bezpłatnie
Ifosfamid (Holoxan®) Grupa farmakoterapeutyczna: cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA06	03 czerwca 1981 r. Podmiot odpowiedzialny: Baxter Polska Sp. z o.o.	Ifosfamid jest lekiem cytostatycznym należącym do grupy substancji alkilujących. Ifosfamid jest nieaktywny <i>in vitro</i> i podlega aktywacji <i>in vivo</i> głównie pod wpływem enzymów	M.in. w chemioterapii skojarzonej u chorych z chłoniakami złośliwymi niezłaziennymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne	Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie dla każdego chorego. W monoterapii u dorosłych, najczęściej stosowany schemat leczenia oparty jest na dawkach	W ramach katalogu chemioterapii C.31. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9)

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksy-ifosfamid. Działanie urotoksyczne ifosfamid przypisuje się akroleinie. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamid polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA.	leczenie oraz w leczeniu skojarzonym u chorych z nawrotowymi guzami	frakcjonowanych: podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2 do 2,4 g/m² pc. (30 do 60 mg/kg masy ciała) na dobę przez 5 kolejnych dni. Podawanie we wlewie ciągłym: przeciętna dawka wynosi 5 g/m² pc. (125 mg/kg masy ciała) i podawana jest w postaci przedłużonego wlewu 24-godzinnego. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami należy postępować zgodnie z odpowiednim schematem leczenia. Cykle leczenia można powtarzać co 3-4 tygodnie. Czas trwania leczenia i przerw pomiędzy kolejnymi cyklami zależy od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego, wyników badań laboratoryjnych i parametrów morfologicznych krwi.	Poziom odpłatności: bezpłatnie
Karboplatyna (np. Carboplatin Accord®)	14 kwietnia 2010 r. Podmiot odpowiedzialny:	Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, hamuje syntezę DNA, tworząc międzyłańcuchowe	M.in. zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego	Zalecana dawka karboplatyny dla dotychczas nieleczonych dorosłych chorych z prawidłową czynnością nerek, tj. z klirensiem	W ramach katalogu chemioterapii C.6. (m.in. kod ICD-10: C82)

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny, kod ATC: L01XA02	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	i wewnątrzłancuchowe wiązania poprzeczne DNA w komórkach narażonych na działanie leku. Reaktywność DNA koreluje z cytotoksycznością.	<u>Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.</u>	kreatyniny >60 mL/min wynosi 400 mg/m ² pc. podawana w pojedynczej dawce w krótkiej infuzji dożylniej trwającej od 15 do 60 min. Alternatywnym sposobem określania dawki może być zastosowanie wzoru Calverta: Dawka (mg) = docelowa wartość AUC (mg/mL x min) x [GFR mL/min + 25].	Poziom odpłatności: bezpłatnie
Oksaliplatyna (np. Oxaliplatin Kabi®) Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny, kod ATC: L01XA03.	16 listopada 2010 r. Podmiot odpowiedzialny: Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.	Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym, należąca do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny. Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego <i>in vitro</i> oraz działa przeciwnowotworowo <i>in vivo</i> w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> w różnych modelach opornych na cisplatynę.	Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym jest wskazana do stosowania w: leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami. <u>Brak rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.</u>	Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym wynosi 85 mg/m ² pc. dożylnie, co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy. Oksaliplatyna podawana jest w infuzji dożylniej trwającej od 2 do 6 godzin.	W ramach katalogów chemioterapii C.46. i C.46.b (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie
Winkrystyna (Vincristine Teva®) Grupa farmakoterapeutyczna:	05 listopada 2008 r. Podmiot odpowiedzialny:	Siarczan winkrystyny jest solą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (<i>Vinca rosea</i> Linn).	M.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi	Podawanie wyłącznie dożylne. Podczas stosowania w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w	W ramach katalogu chemioterapii C.61. (m.in. kody ICD-10: C82,

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego, kod ATC: L01CA02	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Winkrystyna powoduje zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul.	w leczeniu chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarnicznych	odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Siarczan winkrystyny może być podawany dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 minutę w ciągłym wlewie. Zazwyczaj stosowana dawka dla dorosłych to: 1,4 mg/m ² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień.	C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie
Inne terapie (wchodzące w skład schematów chemioterapeutycznych)					
Deksametazon (np. Dexamethasone Krka®) Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy, kod ATC: H02AB02.	13 października 2016 r. Podmiot odpowiedzialny: KRKA, d.d., Novo mesto	Deksametazon jest bardzo silnym glikokortykosteroidem o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie, w związku z czym jest szczególnie użyteczny u chorych z niewydolnością serca i nadciśnieniem. Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje	M.in. w chorobach onkologicznych, w tym: - w leczeniu objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i <u>chłoniaka nieziarniczego</u>, w połączeniu z innymi lekami; - w opiece paliatywnej; - profilaktyce i leczeniu wymiotów wywołanych przez cytostatyki,	Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od leczonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawek powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych chorych oraz nasilenia choroby. W celu zminimalizowania skutków ubocznych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. <u>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki</u>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: - nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające w przypadkach innych niż określone w ChPL; - nowotwory złośliwe – premedykacja w przypadkach

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		działanie antyalergiczne, przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.	chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi	<u>limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka nieziarniczego, w połączeniu z innymi lekami: zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg lub 20 mg raz na dobę.</u>	innych niż określone w ChPL. Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.
Metyloprednizolon (np. Medrol®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego, kod ATC: H02AB04	02 października 1996 r. Podmiot odpowiedzialny: Pfizer Europe MA EEIG	Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Większość wskazań terapeutycznych opiera się na przeciwzapalnych, immunosupresyjnych i przeciwalergicznych właściwościach glikokortykosteroidów, które odpowiadają za następujące działania: • lokalne zmniejszenie ilości komórek zapalnych; • zmniejszenie światła naczyń krwionośnych; • stabilizacja błon lizosomalnych; • zahamowanie fagocytozy;	M.in. w leczeniu paliatywnym chorób nowotworowych, w tym białaczki i chłoniaków u dorosłych	Dawka początkowa może wynosić od 4 mg do 48 mg metyloprednizolonu na dobę w zależności od jednostki chorobowej. W czasie leczenia może być konieczne zwiększenie dawki na jakiś czas w zależności od stanu chorego. Wielkość dawki jest zmienna i musi być ustalana indywidualnie w zależności od rodzaju schorzenia oraz osobniczej reakcji chorego.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		zmniejszenie produkcji prostaglandyn oraz ich pochodnych.			
Prednizon (Encorton®) Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy, kod ATC: H02 AB 07	28 sierpnia 1990 r. (dawka 1 mg i dawka 5 mg) 04 marca 1999 r. (dawka 10 mg i dawka 20 mg) Podmiot odpowiedzialny: Adamed Pharma S.A.	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia.	M.in. choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym), w tym białaczka i chłoniaki u dorosłych	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. Zazwyczaj stosowane dawki: Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Lek należy przyjmować w czasie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.	- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych Poziom odpłatności: ryczałt; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż. - Nowotwory złośliwe. Poziom odpłatności: bezpłatny do limitu; bezpłatnie dla chorych <18 r.ż. i >65 r.ż.

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*

*opisano dla wskazania rozpatrywanego w ramach niniejszego wniosku

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

7.1. Monitorowanie postępów choroby

W celu oceny postępu choroby i skuteczności leczenia wytyczne *ESMO 2020* zalecają wykonanie odpowiednich badań obrazowych w czasie trwania leczenia oraz po zakończeniu terapii [ESMO 2020]. Z kolei wytyczne PTOK wskazują, że chorzy, którzy otrzymują leczenie konsolidujące lub podtrzymujące w drugiej albo kolejnej remisji, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3-6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy istnieją wskazania kliniczne. Badania TK powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne [PTOK 2020].

W 2014 roku Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w Lugano ujednolicone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (fludeoksyglukozo-awidne [FDG-awidne] i FDG-nieawidne) i te kryteria są obecnie obowiązujące u wszystkich chorych.

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie badania PET-TK	Odpowiedź na podstawie badania TK
Całkowita	Rodzaj odpowiedzi	Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ¹ w skali 5-punktowej (5PS) ^{2*} z masą resztkową lub bez niej.	Wszystkie poniżej: - zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych; do $\leq 1,5$ cm w LDi (najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany); - brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szypik kostny	Brak zmian FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC (immunohistochemia)
Częściowa	Rodzaj odpowiedzi	Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa odpowiedź
	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową.	Wszystkie poniższe: - zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD (suma iloczynów wymiarów prostokątnych mnogich zmian) do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; - jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w 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

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

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie badania PET-TK	Odpowiedź na podstawie badania TK
	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-TK po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł > 1,5 cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej.
	Szypik kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne.	Nowe lub ponowne zajęcie szypiku.

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

²PET 5PS: 1) bez wychwyty powyżej tła; 2) wychwyty ≤śródpiersia; 3) wychwyty >śródpiersia, ale ≤od wątroby; 4) wychwyty umiarkowane > od wątroby; 5) wychwyty znacznie wyższe od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka; *przyjmuje się, że wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szypiku (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

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

Ocena choroby resztkowej (MRD) – jest narzędziem służącym jako czynnik prognostyczny wyników po leczeniu. Choroba resztkowa integruje przedkliniczne czynniki ryzyka i ich wpływ na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie, poprzez dynamiczne monitorowanie usuwania komórek chłoniaka podczas leczenia dzięki czemu można uzyskać wczesne informacje zwrotne na temat skuteczności leczenia dla indywidualnego chorego, a także identyfikację niekorzystnych podgrup prognostycznych. Wykrywalna MRD identyfikuje chorych zagrożonych nawrotem klinicznym znacznie wcześniej niż techniki obrazowania. W związku z tym ocena MRD umożliwia wdrożenie zindywidualizowanego podejścia terapeutycznego na wczesnym etapie leczenia i może zapewnić dostosowane podejścia terapeutyczne w przyszłości [Pott 2021].

U chorych na chłoniaki jakość życia związana z chorobą ocenia się za pomocą kwestionariusza FACT-Lym. W ramach kwestionariusza z zastosowaniem 5.-cio punktowej skali (od 0. – objawy nie występują do 4. – bardzo częste występowanie) oceniane są następujące aspekty:

- funkcjonowanie fizyczne m.in. brak energii, nudności, wpływ działań niepożądanych na samopoczucie, ból;
- funkcjonowanie społeczne/rodzinne, m.in.: spędzanie czasu z najbliższymi, akceptacja choroby przez rodzinę chorego, wsparcie partnera;
- funkcjonowanie emocjonalne, m.in.: odczuwanie smutku, strachu przez śmiercią, nerwowość, nadzieja na pokonanie choroby;
- funkcjonowanie ogólne: zdolność do wykonywania pracy, radość z życia, zaburzenia snu, zadowolenie z jakości życia;
- ocena dodatkowa: występowanie bólu, guzki lub obrzęki, np. w obrębie szyi, pachwiny, gorączka, poty nocne, świąd, zmienność nastroju, trudności w planowaniu przyszłości, poczucie odosobnienia, strach przed wystąpieniem nowych objawów choroby, strach przed zakażeniem, problemy z koncentracją, utrata apetytu, szybka męczliwość [NICE 2016].

7.2. Punkty końcowe

W badaniach klinicznych dla interwencji stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych ocena efektywności klinicznej opiera się na 2 głównych rodzajach punktów końcowych:

- zorientowanych na chorego, tj. odnoszących się do stanu samopoczucia, stanu zdrowia i przeżycia chorego. W badaniach klinicznych dotyczących chorób nowotworowych takie punkty końcowe obejmują m.in. OS, PFS oraz jakość życia. Te punkty końcowe odzwierciedlają bezpośrednie korzyści kliniczne dla chorego, które wynikają z zastosowania interwencji terapeutycznej;
- zorientowanych na chorobę nowotworową, tj. obejmujących markery biologiczne, najczęściej biochemiczne lub histologiczne. Służą one do określenia odpowiedzi na leczenie [Raport HTAR-HTAA 2022].

Do jednych z istotnych klinicznie punktów końcowych w chorobach nowotworowych należy całkowite przeżycie. OS jest uważane za preferowany w ocenie onkologicznej punkt końcowy, który jest często wykorzystywany w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018]. Metody analizy OS pozwalają na oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia lub zgonu w poszczególnych punktach czasowych, przy uwzględnieniu danych dotyczących chorych, którzy z różnych przyczyn przedwcześnie zaprzestali udziału w badaniu. Przeżycie całkowite jest punktem końcowym o wysokiej istotności klinicznej, zarówno z punktu widzenia chorego, jak i z perspektywy klinicysty [Raport HTAR-HTAA 2022].

Przeżycie wolne od progresji choroby także jest istotny klinicznie punktem końcowym wykorzystywanym w ocenie efektów zdrowotnych terapii onkologicznych. Zazwyczaj jest zdefiniowane jako czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem złożonego punktu końcowego, który obejmuje progresję choroby lub zgon. Definicja PFS często bazuje na progresji ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucia chorego, przez co może stanowić zastępczy punkt końcowy [Raport HTAR-HTAA 2022].

Do powszechnie stosowanych w badaniach dot. chorób nowotworowych punktów końcowych należą także wskaźnik obiektywnej odpowiedzi oraz całkowitej odpowiedzi na leczenie czy czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) [FDA 2018, Raport HTAR-HTAA 2022].

OS jest obiektywny i łatwy do ustalenia, jednak jego wiarygodna ocena wymaga zaangażowania dużych populacji chorych, jest bardzo czasochłonna oraz zaburzana przez procedurę *cross-over* i kolejne linie leczenia po zakończeniu udziału chorego w badaniu. Okazuje się, że w większości badań eksperymentalnych w dziedzinie onkologii wnioskowanie opiera się na zastępczych punktach końcowych tj. PFS, TTP, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i ORR (całkowity odsetek odpowiedzi). Od połowy ubiegłej dekady obserwuje się coraz więcej rejestracji nowych leków (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie), które dokonały się na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamiennych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Związek pomiędzy przeżyciem całkowitym (OS) a punktami mierzącymi progresję choroby (PFS/TTP) zależy od typu nowotworu, stanu zaawansowania nowotworu oraz linii leczenia [Raport HTAR-HTAA 2022, FDA 2018, Władysiuk 2014].

Według danych przedstawionych w *Wytycznych dotyczących prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu chorób nowotworowych* opublikowanych przez EMA, wskazano iż w przypadku badań II fazy, ich celem powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie. W badaniu należy udokumentować ORR zgodnie z międzynarodowymi standardami np. kryteriami RECIST lub WHO. W badaniu przedstawione powinny być także dane dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu do wystąpienia progresji choroby, potwierdzonej ORR oraz czasu przeżycia całkowitego [EMA 2017].

W tabeli poniżej omówiono główne punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych.

Tabela 13.

Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
OS	Czas od momentu randomizacji do momentu zgonu chorego	Istotny klinicznie	Łatwo i obiektywnie mierzalny. Precyzja wyników.	Wymaga relatywnie dużej próby w badaniu i długiego okresu obserwacji (w zależności od typu nowotworu i linii leczenia). Trudno mierzalny w przypadku kolejnych linii leczenia lub metodyki <i>cross-over</i> .
PFS	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza lub zgonu chorego (z dowolnej przyczyny)	Surowatowy	Nie wymaga dużej próby. Krótszy okres obserwacji. Brak wpływu metodyki <i>cross-over</i> lub kolejnej linii leczenia. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie.	Definicja PFS obejmuje progresję nowotworu, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucie chorego. Ocena PFS nie jest tak obiektywna jak ocena OS, bowiem w wielu przypadkach trudno jednoznacznie zdefiniować progresję, a poza tym stwierdzenie momentu progresji uzależnione jest od częstotliwości wykonywania badań kontrolnych. W przypadku większości nowotworów, nie potwierdzono istnienia korelacji PFS z OS.
ORR	Suma odpowiedzi częściowej oraz całkowitej zgodnie z kryteriami RECIST ²⁷	Surowatowy	Może być oceniany w badaniach bez grupy kontrolnej. Relatywnie mniejsza próba niż w badaniach dotyczących oceny OS. Punkt końcowy bezpośrednio związany ze stosowanym leczeniem.	Ocena zależna od czasu obserwacji.
Czas do wystąpienia progresji choroby	Czas od momentu randomizacji do momentu obiektywnej progresji guza	Surowatowy	Mała wielkość próby i krótszy okres obserwacji w porównaniu z OS. Nie jest zaburzony w badaniach typu <i>cross-over</i> . Obiektywna metoda oceny wielkości guza.	Brak dowodów w przypadku większości nowotworów na związek pomiędzy TTP i OS. Brak oceny stanu chorego. Częstość oceny zmian wpływa na pomiary.

²⁷ kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe

Punkt końcowy	Definicja	Rodzaj	Zalety	Ograniczenia
Czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia	Złożony punkt końcowy, definiowany jako czas od momentu randomizacji do zaprzestania leczenia (zgon, progresja, działania niepożądane, inne przyczyny wycofania się chorego z badania)	Surogaty	Uwzględnia rzeczywisty czas leczenia chorego.	Niezalecany w ocenie skuteczności leczenia, gdyż uwzględnia także czynniki inne niż skuteczność terapii. Czynniki te mogą być zależne np. od protokołu badania.

Źródło: opracowano na podstawie publikacji *Władysiuk 2014*

W 2014 roku Międzynarodowa Grupa Robocza przyjęła w Lugano ujednolicone kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki (fludeoksyglukozo-awidne [FDG-awidne] i FDG-nieawidne) i te kryteria są obecnie obowiązujące u wszystkich chorych. W ocenie efektów leczenia rekomendowane jest badanie pozytonowej tomografii PET-TK lub TK (przy braku dostępności badania PET-TK). Na podstawie klasyfikacji Lugano każdego chorego należy zakwalifikować do jednej z grup: całkowita odpowiedź metaboliczna – dla PET-TK, całkowita odpowiedź – dla TK, częściowa odpowiedź (metaboliczna), brak odpowiedzi metabolicznej – dla PET-TK, stabilizacja choroby – dla TK, oraz progresywna choroba [PUO 2020].

Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano przedstawiono w rozdziale 7.1.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla epkorytamabu w populacji docelowej raportowane będą m.in. następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (np. ogólna, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi);
- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- jakość życia związana z chorobą;
- profil bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

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

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

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

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

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

8.1. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 14.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia														
Podetap I – bazy główne																
Populacja	<u>Dorośli z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.</u> Zgodnie z <i>ChPL Tepkinly</i>® populacja docelowa obejmuje chorych w 3. lub kolejnych liniach leczenia (3L+) FL. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego</i>. Komentarz: w przypadku braku opublikowanych badań dla populacji docelowej, do analizy włączane będą mogły być także badania dla szerszej populacji chorych np. dla chorych na iNHL (indolentne chłoniaki nieziarnicze) pod warunkiem, że w publikacji przedstawione będą dane wyodrębnione dla chorych z populacji docelowej.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. populacja azjatycka, chorzy uprzednio nieleczeni lub chorzy po mniej niż dwóch liniach terapii ogólnoustrojowej, chorzy pediatryczni, badania wyłącznie dla chorych z innym podtypem chłoniaka np. DLBCL														
Interwencja	Epkorytamab stosowany <u>w monoterapii</u> zgodnie z <i>ChPL Tepkinly</i>®. Produkt leczniczy Tepkinly® przeznaczony jest do stosowania we wstrzyknięciu podskórnym. Należy go podawać zgodnie z poniższym schematem zwiększania dawki w cyklach 28-dniowych: <table><tr><th>Schemat dawkowania</th><th>Cykl leczenia</th><th>Dzień</th><th>Dawka epkorytamabu²⁸</th></tr><tr><td rowspan="4">Co tydzień</td><td rowspan="4">1</td><td>1</td><td>0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)</td></tr><tr><td>8</td><td>0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)</td></tr><tr><td>15</td><td>3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)</td></tr><tr><td>22</td><td>48 mg (pierwsza pełna dawka)</td></tr></table>	Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu ²⁸	Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)	8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)	15	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)	22	48 mg (pierwsza pełna dawka)	Inna niż wymieniona.
Schemat dawkowania	Cykl leczenia	Dzień	Dawka epkorytamabu ²⁸													
Co tydzień	1	1	0,16 mg (dawka początkowa – poziom 1.)													
		8	0,8 mg (zwiększenie dawki – poziom 2.)													
		15	3 mg (zwiększenie dawki – poziom 3.)													
		22	48 mg (pierwsza pełna dawka)													

²⁸ 0,16 mg to dawka początkowa, 0,8 mg jest dawką pośrednią, 3 mg jest drugą dawką pośrednią, a 48 mg to pełna dawka

Kryterium	Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia
	Co tydzień	2-3	1, 8, 15, 22	48 mg	
	Co 2 tyg.	4-9	1, 15	48 mg	
	Co 4 tyg.	≥10	1	48 mg	
Komparatory	W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto: • mosunetuzumab w monoterapii; • obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną; • chemioimmunoterapię: ○ lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem; ○ bendamustyna; ○ RTX + bendamustyna; ○ chemioterapia ratunkowa R-ICE + autoSCT; ○ schematy R-CVP / R-CHOP / R-ICE / BGD / R-ESHAP / R-Gemox. Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w Rozdziale 6.				Niezgodne z założonymi
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy				n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • odpowiedź na leczenie (np. ogólna, całkowita, częściowa, czas trwania odpowiedzi); • przeżycie wolne od progresji choroby; • przeżycie całkowite; • jakość życia związana z chorobą; • profil bezpieczeństwa.				Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).				Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe, analizy typu „pooled”
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).				
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).				
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁹).				
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.				Niezgodne z założonymi.
Publikacje pełnotekstowe lub materiały konferencyjne Komentarz: Materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.					

²⁹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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

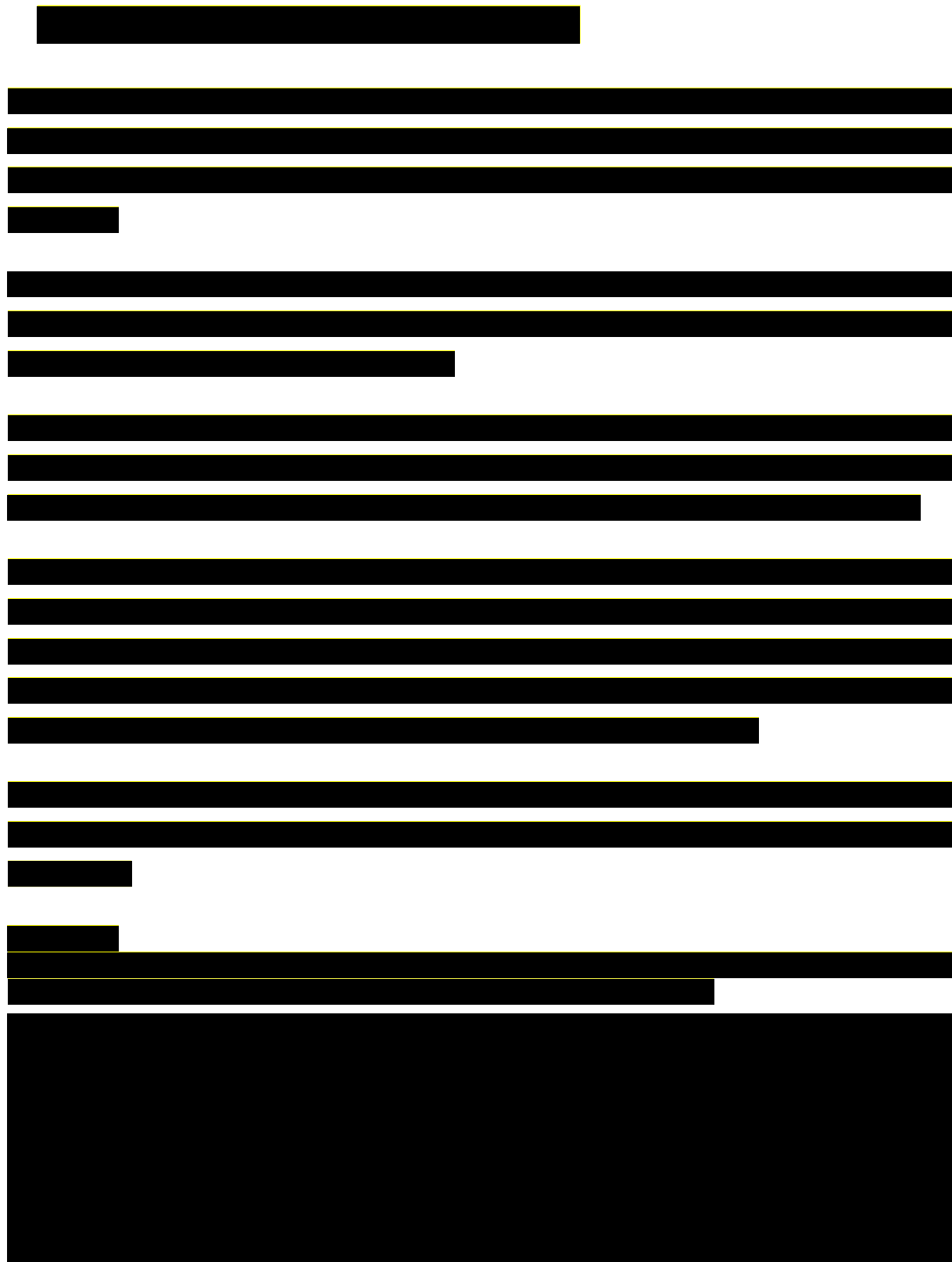
8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 15.

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

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.2 i 6

9. Załączniki



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO	16
Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna FL według WHO	17
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano	17
Tabela 4. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2	23
Tabela 5. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według indeksów FLIPI i FLIPI2	24
Tabela 6. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według PRIMA-PI	24
Tabela 7. Rokowanie u chorych na FL w zależności od grupy ryzyka według M7-FLIPI	25
Tabela 8. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego w latach 2010-2022 w Polsce	26
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka grudkowego	31
Tabela 10. Charakterystyka produktu leczniczego Tepkinly®	46
Tabela 11. Charakterystyka komparatorów	54
Tabela 12. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano	70
Tabela 13. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych	76
Tabela 14. Schemat PICOS	80
Tabela 15. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83

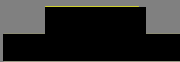
Tabela 16. Udział dostępnych terapii stosowanych w 3. linii leczenia wśród dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym84

Tabela 17. Udział dostępnych terapii stosowanych w ≥ 4 . linii leczenia wśród dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym85

Tabela 18. Przejęcie udziałów przez epkorytamab w 3. linii leczenia wśród dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym86

Tabela 19. Przejęcie udziałów przez EPKO w ≥ 4 . linii leczenia wśród dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym.....87

11. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAPC 2024	Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO https://www.aapc.com/codes/icd-10-codes/C82 (data dostępu 04.01.2025 r.)
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Copiktra® (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82). Opracowanie analityczne. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 5/2022, 2022, 1-48
	
ChPL Alexan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan® https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/377/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Bendamustine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord® https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43430/characteristic (data dostępu: 22.01.2025 r.)
ChPL Carboplatin Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin Accord® https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/22594/characteristic (data dostępu: 22.01.2025 r.)
ChPL Cisplatinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatinum Accord® https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23986/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Dexamethasone Krka®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dexamethasone Krka® https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33405/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Doxorubicin-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe® https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8795/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton® https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/1680/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Endoxan® proszek	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan® proszek https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2217/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Endoxan® tabletki	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan® tabletki https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/43243/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Etoposid-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe® https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/24786/characteristic (data dostępu: 22.01.2025 r.)
ChPL Gazyvaro®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 22.01.2025 r.)
ChPL Gemcitabinum Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord® https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27850/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Holoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan® https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/2927/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Lenalidomide Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenalidomide Accord® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lenalidomide-accord-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Lunsumio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.01.2025 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol® https://rejstry.medyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/4230/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Oxaliplatin Kabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi® https://rejstry.medyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/23134/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Riximyo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo® https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/riximyo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 23.01.2025 r.)
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.01.2025 r.)
ChPL Vincristine Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva® https://rejstry.medyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/20096/characteristic (data dostępu: 23.01.2025 r.)
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 22 September 2017, 1-43
EMA 2024	EMA, Extension of indication variation assessment report, Amsterdam, 27 June 2024, 1-176
Engelberts 2020	Engelberts P. i in., DuoBody-CD3xCD20 induces potent T-cell-mediated killing of malignant B cells in preclinical models and provides opportunities for subcutaneous dosing, EBioMedicine. 2020;52:102625.
ESMO 2014	European Society for Medical Oncology, Follicular Lymphoma: A Guide For Patients, 2014, 1-29
ESMO 2020	European Society for Medical Oncology, Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2020, 298-308
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, https://www.fda.gov/media/71195/download (data dostępu: 20.01.2025 r.)
FDA 2024	Food and Drug Administration, https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-epcoritamab-bysp-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma (data dostępu: 20.02.2025 r.)
Gałązka-Sobotka 2015	Gałązka-Sobotka M., Lech-Marańda E., Warzocha K. i in., Raport „Hematologia onkologiczna — aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe, IZWOZ Uczelnia Łazarskiego, 2015, 1-92
Hemato-onkologia 2020	Hematoonkologia, https://hematoonkologia.pl/informacje-dla-chorych/aktualnosci/id/3717-chloniak-grudkowy , 2020 (data dostępu 10.12.2024 r.)
Hemato-onkologia 2025	Hematoonkologia, https://hematoonkologia.pl/kalendarz/877-priorytety-refundacyjne-w-hematologii-2025 , 2025 (data dostępu 10.02.2025 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Hübel 2020	Hübel K., Ghielmini M., Ladetto M., Gopal A., Controversies in the Treatment of Follicular Lymphoma. Hemasphere. 2020 Jan 10;4(1):e317
Iacoboni 2025	Iacoboni G., Morschhauser F., Building the future management of follicular ymphoma with T-cell–redirecting strategies, Blood 2025, 134(2):170-175
Johnson 2024	Johnson P.C., Bailey A., Ma Q., i in., Quality of Life Evaluation in Patients with Follicular Cell Lymphoma: A Real-World Study in Europe and the United States, Adv Ther (2024) 41:3342–3361
Kaseb 2024	Kaseb H., Ali M.A., Gasalberti D.P., Koshy N.V., Follicular Lymphoma, 2024
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 14.01.2025 r.)
Korn 2020	Korn E.L., Freidlin B. Disease Free Survival. Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition), 2020
KRN 2024	Krajowy Rejestr Nowotworów, https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-grudkowy-objawy-wczesne-wykrycie (data dostępu 10.12.2024 r.)
KRN 2025	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty https://onkologia.org.pl/pl/raporty (data dostępu: 21.01.2025 r.)
Lech-Marańda 2015	Lech-Marańda E., Warzocha K., Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano, Hematologia 2015, tom 6, nr 3, 223–232
Lymphoma Association 2018	Lymphoma Association, Living with lymphoma, 2018, 1-170
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal. Obinutuzumab in combination with bendamustine for treating rituximab-refractory follicular lymphoma. Committee Papers, August 2016, 1-545
Nowacki 2014	Nowacki P. Neurologia. T. 2, 2014, Medical Tribune Polska, 352-360
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r.
Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230000870/O/D20230870.pdf (data dostępu: 24.01.2025 r.)
Pott 2021	Pott C., Wellnitz D., Ladet M., Minimal residual disease in follicular lymphoma, Ann Lymphoma 2021;5:32
PTOK 2013	Sebastian Giebel. Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_15_Transplantacja_20130301.pdf (data dostępu: 24.01.2025 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Chłoniak grudkowy, 2020, 357-385
PTOK 2020a	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina, 2020, 190-203
Raport Hematologia 2024	Markiewicz-Melon M., Lisowska K., Raport Hematologia: nowe otwarcie, 2024
Raport HTAR-HTAA 2022	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych. Część teoretyczna. Wersja 4.0., HTARegistry, Kraków 2022
REK 115/2023	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 115/2023 z dnia 29 września 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah (tisagenlecleucel) w ramach

Referencja	Opis bibliograficzny
	programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), 1-11
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rummel 2017	Rummel M. i in., Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study, Ann Oncol 2017 Apr 1;28(4):836-842
Szczeklik 2012	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne 2012, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.
Walewski 2011	Walewski J., Nowotwory układu chłonnego, Warszawa 2011, 1-256
Władysiuk 2014	Władysiuk M., Szmurło D., Wojciechowski P., Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce, HTA Consulting 2014
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2024	Alberta Health Services, Lymphoma, Clinical Practice Guideline LYHE-002 V20, 2024, 1-168
BSH 2020	McNamara C., Montoto S., Eyre T. i in. The investigation and management of follicular lymphoma. Br J Haematol 2020;191:363-81.
ESMO 2020	Dreyling M., Ghielmini M., Rule S. i in. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2021;32:298-308.
G-BA 2025	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Epcoritamab (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1128/ (data dostępu: 20.01.2025 r.)
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 1.2025, 1-340.
NCI 2024	National Cancer Institute. B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Updated July 11, 2024. https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/b-cell-lymphoma-treatment-pdq#_22_toc (data dostępu: 13.01.2025 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak grudkowy, 2020, 1-29