IGNORANTIA NOCET

Minjuvi® (tafasytamab) stosowany u dorosłych chorych 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:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 04.08.2026 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 4 sierpnia 2026 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OTOW.4131.5.2026 z dnia 3 lipca 2026 r. Pierwotnie analiza została zakończona 16 marca 2026 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[redacted]	• Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[redacted]	
[redacted]	• Wyszukiwanie i opis wytycznych • Opis finansowania • Opis wyboru komparatorów
[redacted]	• Opis monitorowania postępów choroby • Opis problemu zdrowotnego
[redacted]	• Opis interwencji • Opis komparatorów

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

Streszczenie 8

1. Cel analizy 11

2. Metodyka 12

3. Problem zdrowotny 13

3.1. Populacja docelowa 13

3.2. Definicja i klasyfikacja 13

3.3. Etiologia i patogeneza 16

3.4. Rozpoznawanie 17

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie 19

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny 19

3.5.2. Rokowanie i powikłania 20

3.6. Epidemiologia 22

4. Aktualne postępowanie medyczne 25

4.1. Wytyczne kliniczne 25

4.2. Finansowanie terapii w Polsce 35

4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce 42

4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna 44

4.4.1. Obciążenie chorobą 44

4.4.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna 48

5. Interwencja – tafasytamab 52

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania interwencji badanej 55

6. Wybór komparatora 60

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby 65

7.1. Monitorowanie postępów choroby 65

7.2. Punkty końcowe 70

8. Rodzaj i jakość dowodów 74

8.1. Kierunki analiz – PICOS 75

8.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 77

9. Załączniki 78

9.1. Charakterystyka komparatorów 78

10. Spis tabel 95

11. Spis rysunków 97

12. Bibliografia 98

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
1L	pierwsza linia leczenia
2L	druga linia leczenia
3L	trzecia linia leczenia
5PS	ang. positron emission tomography five-point scale – pięciopunktowa skala oceny w pozytonowej tomografii emisyjnej
AHS	ang. Alberta Health Services – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie
allo-SCT	ang. allogenic stem cell transplantation – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCT	ang. autologous stem cell transplantation – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. All Wales Medicines Strategy Group – walijska agencja oceny technologii medycznych
BEN	bendamustyna
CAR-T	ang. chimeric antigen receptor T-cell therapy – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym
CIT	chemoimmunoterapia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CDA-AMC	ang. Canada's Drug Agency-fr. L'Agence des médicaments du Canada – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CHOP	cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
CR	ang. complete response – odpowiedź całkowita
CVP	cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon
DLBCL	ang. diffuse large B-cell lymphoma – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	ang. deoxyribonucleic acid – kwas deoksyrybonukeinowy
ECOG	ang. Eastern Cooperative Oncology Group – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
EPKO	epkorytamab
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków
FDG	fluorodoksyglukoza
FL	ang. follicular lymphoma – chłoniak grudkowy
FLIPI	ang. follicular lymphoma International Prognostic Index – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych

Skrót	Rozwinięcie
G-BA	niem. Gemeinsamer Bundesausschuss – niemiecka komisja federalna
HAS	fr. Haute Autorité de Santé – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDT	ang. high-dose therapy – chemioterapia wysokodawkowa
HTA	ang. Health Technology Assessment – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. intravenous – dożylnie
ICD	ang. International Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IHC	immunohistochemia
ISRT	ang. involved-site radiotherapy – radioterapia w obrębie zajętego obszaru
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LON	lonkastuksymab tezyryny
MOS	mosunetuzumab
MRI	ang. magnetic resonance imaging – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. National Cancer Institute – Narodowy Instytut Raka
NCPE	ang. National Centre for Pharamcoeconomics – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NHL	ang. Non-Hodgkin lymphoma –chłoniaki nieziarnicze
NICE	ang. National Institute of Health and Care Excellence – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. natural killer – komórki typu “natural killer”
NR	ang. no response – brak odpowiedzi
OBI	obinutuzumab
ODP	odpłatność
OS	ang. overall survival – przeżycie całkowite
p.o.	łac. per os – doustnie
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – australijska agencja oceny technologii medycznych
PD	ang. progressive disease – progresja choroby
PET-TK	ang. positron emission tomography – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. progression-free survival – przeżycie wolne od progresji
PICOS	ang. population, intervention, comparison, outcome, study design – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PPD	ang. cross product of the ongest transverse diameter of a lesion and perpendicular diameter – iloczyn najdłuższego poprzecznego wymiaru zmiany i wymiaru podłużnego zmiany
PR	ang. partial response – odpowiedź częściowa
PRIMA-PI	ang. PRIMA Prognostic Index – indeks prognostyczny PRIMA

Skrót	Rozwinięcie
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
R	rytuksymab
R^2	Schemat rytuksymab, lenalidomid
R/R FL	ang. relapse/refractory follicular lymphoma – nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak grudkowy
RNA	ang. ribonucleic acid – kwas rybonukeinowy
RT	radioterapia
s.c.	łac. subcutaneous – podskórnie
SDi	ang. stable disease – stabilizacja choroby
SMC	ang. Scottish Medicines Consortium – szkockie konsorcium ds. leków
SPD	ang. sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian
TAFA	tafasytamab
TK	tomografia komputerowa
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia
ZAN	zanubrutynib
ZIN	hol. Zorginstituut Nederland – holenderska agencja oceny technologii medycznych
ZOMZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia

Streszczenie

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

POPULACJA
Populację dla tafasytamabu (TAFA) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem (R^2), określoną na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Minjuvi®, stanowią dorośli chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego. Populacja docelowa obejmuje chorych w 2. lub kolejnych liniach leczenia (2L+) FL. Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej została określona w ramach proponowanego Programu Lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe – część I: *Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82)*. Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia. Chłoniak grudkowy to indolentny nowotwór wywodzący się z dojrzałych limfocytów B ośrodków rozmnażania. Choroba zwykle przebiega przewlekle, z naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów, jednak mimo powolnej dynamiki może istotnie obniżać jakość życia. Najczęstszą manifestacją kliniczną jest bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych, a w bardziej zaawansowanych stadiach mogą pojawiać się objawy ogólne, w tym tzw. objawy B (gorączka o niejasnej etiologii, nocne poty, niezamierzona utrata masy ciała), przewlekłe zmęczenie oraz zwiększona podatność na zakażenia. Rokowanie zależy m.in. od tempa progresji, odpowiedzi na leczenie oraz liczby zastosowanych linii terapeutycznych. Wczesny nawrót, zwłaszcza w czasie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia pierwszej linii, wiąże się z mniej korzystnym przebiegiem. Jest to drugi pod względem częstości podtyp nowotworów układu chłonnego w Europie Zachodniej i stanowi około 15-20% wszystkich chłoniaków nieziarniczych. Roczna zapadalność w ostatnich dekadach wzrosła do około 5/100 000 osób. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, a choroba nieco częściej dotyczy kobiet i populacji rasy białej. W Polsce obserwuje się niższą częstość rozpoznań niż w krajach Europy Zachodniej, wynoszącą 1,6/100 000 u mężczyzn i 1,9/100 000 u kobiet.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA
W populacji chorych na R/R FL jako niezaspokojoną potrzebę medyczną należy wskazać: • przewlekły i w większości przypadków nieuleczalny charakter choroby, z częstymi nawrotami i koniecznością stosowania wielu kolejnych linii leczenia; • stopniowo malejącą skuteczność terapii w kolejnych liniach, prowadzącą do skracania czasu odpowiedzi i przeżycia wolnego od progresji; • ograniczony zakres opcji terapeutycznych w drugiej linii leczenia oraz brak istotnych innowacji dla 2 linii w ostatnich latach; • istotne pogorszenie jakości życia chorych, związane z nawrotami, obciążeniem objawowym i przewlekłą niepewnością co do przebiegu choroby; • narastające obciążenie systemu ochrony zdrowia wynikające z konieczności stosowania kolejnych, coraz bardziej kosztownych terapii.

W tym kontekście potencjalną odpowiedzią na powyższe potrzeby może być zastosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z R^2:

- pierwszy schemat zapewniający podwójne ukierunkowanie na CD19 i CD20;
- możliwość istotnego wydłużenia przeżycia wolnego od progresji oraz uzyskania głębszych i trwalszych odpowiedzi;
- opóźnienie konieczności wdrażania kolejnych, bardziej obciążających linii leczenia przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Minjuvi® (tafasytamab) wskazany do stosowania w skojarzeniu z R^2 w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL (stadium 1-3a) po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego.

Mechanizm działania

Tafasytamab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko antygenowi CD19, który znajduje się na powierzchni limfocytów pre-B oraz dojrzałych limfocytów B. Lek został zaprojektowany tak, aby silniej wiązać się z receptorem Fc, co wzmacnia jego działanie immunologiczne. Po połączeniu z CD19 tafasytamab prowadzi do niszczenia komórek B na dwa sposoby:

- aktywuje komórki układu odpornościowego (m.in. komórki NK, limfocyty Tγδ oraz fagocyty), które rozpoznają i eliminują oznaczone komórki nowotworowe,
- może bezpośrednio inicjować proces zaprogramowanej śmierci komórki (apoptozę).

Modyfikacja fragmentu Fc zwiększa skuteczność mechanizmów zależnych od przeciwciał, takich jak cytotoksyczność komórkowa oraz fagocytoza.

Dawkowanie w FL po ≥1 linii leczenia ogólnoustrojowego

Każdy cykl trwa 28 dni.

Tafasytamab stosuje się w dawce 12 mg/kg w infuzji dożylnej według schematu:

- w cyklu 1. do 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu;
- od cyklu 4. do 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

Rytuksymab stosuje się w dawce 375 mg/m^2 w infuzji dożylnej według schematu:

- cykl 1.: w dniach 1., 8., 15. i 22.;
- cykle od 2. do 5.: w dniu 1. każdego cyklu.

Lenalidomid przyjmowany jest doustnie w dawce 20 mg/dobę w dniach 1–21 każdego cyklu.

KOMPARATOR

W rozpatrywanej populacji chorych jako komparatory dla badanej interwencji przyjęto:

- obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną (w 2L+);
- terapie oparte o rytuksymab (w 2L+), w tym:
  - rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem (R^2);
  - rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną (R-BEN);
  - rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon (R-CVP);
  - rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon (R-CHOP);
  - rytuksymab (RTX) w monoterapii;
- epkorytamab w monoterapii (w 3L+);
- mosunetuzumab w monoterapii (w 3L+).

EFEKTY ZDROWOTNE

W ramach Analizy klinicznej raportowane punkty końcowe dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Uwzględniając powyższe, analizowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- przeżycie wolne od progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie, w tym:
  - całkowity odsetek odpowiedzi;
  - częstość występowania odpowiedzi całkowitej, częściowej, choroby stabilnej i progresji choroby;
  - czas trwania odpowiedzi;
- czas do następnej terapii;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

KIERUNKI ANALIZ

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.
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 te z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka grudkowego (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego 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 netto, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

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

- **w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym albo opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (stopnia 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego**;
- w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych [ChPL Minjuvi®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka grudkowego stopnia 1-3a w 2. lub kolejnych liniach leczenia w ramach istniejącego Programu lekowego *B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*, część I: *Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82)*.

Populacja docelowa została doprecyzowana względem wskazania rejestracyjnego zapisami Programu lekowego. Szczegółowy opis populacji wnioskowanej przedstawiono we wnioskowanym Programie lekowym.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, chłoniaki nie-Hodgkina) stanowią heterogenną grupę nowotworów układu chłonnego, wywodzących się z klonalnego rozrostu komórek limfoidalnych. Najczęściej dotyczą limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub komórek NK (ang. *natural killer*), odpowiadających różnym etapom fizjologicznego różnicowania i aktywacji. Chłoniaki nieziarnicze są szóstymi pod względem częstości występowania nowotworami złośliwymi [Warzocha 2025].

Obowiązująca klasyfikacja histopatologiczna według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO; edycja 5.), uwzględniająca cechy morfologiczne, immunofenotypowe, genetyczne oraz kliniczne, obejmuje ponad 60 podtypów chłoniaków, co umożliwia precyzyjne rozpoznanie jednostek chorobowych i dostosowanie strategii terapeutycznych. Podział ten obejmuje:

- **nowotwory z dojrzałych komórek B** (ok. 85-90% przypadków):
  - **chłoniaki z małych komórek B**, w tym: chłoniak grudkowy (FL), przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) / chłoniak z małych limfocytów, białaczka włochatokomórkowa, chłoniaki strefy brzeżnej (MZL), chłoniak limfoplazmocytowy / makroglobulinemia Waldenströma (WM), chłoniak z komórek płaszcza (MCL);
  - **chłoniaki z dużych i średnich komórek B**: chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) i inne chłoniaki z dużych komórek B, chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości, chłoniak Burkitta;
- **nowotwory z prekursorowych komórek limfoidalnych** – białaczka/chłoniak limfoblastyczny B- komórkowy lub T-komórkowy;
- **nowotwory z dojrzałych komórek T i NK**, takie jak chłoniak z obwodowych komórek T, białaczka z dużych ziarnistych limfocytów, ziarniniak grzybiasty i inne [Warzocha 2025].

Chłoniaki nieziarnicze guzkowe (grudkowe) określane są kodem C82 w ICD-10[1] oraz kodem 2A80 w ICD-11. Klasyfikacja C82 obejmuje szczegółowe podtypy według stopnia histologicznego (I-IIIb), lokalizacji (np. węzły chłonne szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej, śledziona, lokalizacje pozawęzłowe) oraz statusu choroby (np. w remisji) [AAPC 2026, Klasyfikacja ICD-10, Klasyfikacja ICD-11].

Klasyfikację chłoniaka grudkowego według WHO przedstawiono w tabeli poniżej.

[1] ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

Tabela 1.
Klasyfikacja chłoniaka grudkowego

Klasyfikacja wg WHO	
C82.0	Chłoniak grudkowy stopnia I (tj. z małych komórek z wpuklonym jądrem)
C82.1	Chłoniak grudkowy stopnia II (tj. mieszany: z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek)
C82.2	Chłoniak grudkowy stopnia II, nieokreślony (tj. z dużych komórek)
C82.3	Chłoniak grudkowy stopnia IIIa
C82.4	Chłoniak grudkowy stopnia IIIb
C82.5	Chłoniak grudkowy o typie rozlanym
C82.6	Chłoniak grudkowy skórny
C82.8	Inne postacie chłoniaka grudkowego
C82.9	Chłoniak grudkowy, nieokreślony

Źródło: *AAPC 2026, Klasyfikacja ICD-10*

Stopień złośliwości chłoniaka grudkowego jest określany na podstawie liczby centroblastów w polu widzenia mikroskopowego i ma wpływ na wybór strategii terapeutycznej. W zależności od liczby centroblastów w polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy: G1, G2, G3 (warianty A i B) [PTOK 2020, Szczeklik 2025].

Tabela 2.
Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego

	Definicja
Stopień	**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 translokacja 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: *PTOK 2020, Szczeklik 2025*

Ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby wykonuje się w oparciu o zmodyfikowaną skalę Ann Arbor, tj. klasyfikację z Lugano [PTOK 2020, Warzocha 2025].

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

Stopień	Charakterystyka
I	Jeden węzeł chłonny lub jedna grupa przyległych węzłów chłonnych, lub pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	≥2 grupy węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym zajęciem narządu pozawęzłowego przez ciągłość
II masywny	Jak w stopniu II oraz masywna zmiana węzłowa (ang. *bulky*), czyli pojedyncza zmiana węzłowa o wielkości ≥10 cm lub obejmująca >1/3 szerokości klatki piersiowej oceniana w TK na każdej wysokości kręgosłupa piersiowego
III	Węzły chłonne po obu stronach przepony lub węzły chłonne powyżej przepony z równoczesnym zajęciem śledziony
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi

Uwagi: Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną. Dodatkowo w chłoniaku Hodgkina: A – objawy ogólne nieobecne; B – obecne objawy ogólne: gorączka (>38°C) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne lub utrata >10% masy ciała w czasie ostatnich 6 mies.
Źródło: *Warzocha 2025*

3.3. Etiologia i patogeneza

Chłoniak grudkowy jest indolentnym nowotworem limfoidalnym wywodzącym się z komórek B ośrodka zarodkowego (ang. *germinal center*) węzłów chłonnych. Jest to jeden z najczęstszych typów chłoniaka nieziarniczego, charakteryzujący się powolnym przebiegiem, ale z ryzykiem transformacji do bardziej agresywnych form, takich jak DLBCL [Radtke 2024, McNamara 2020].

Etiologia chłoniaka grudkowego jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie zmiany genetyczne:

- zmiany genetyczne inicjujące – translokacja t(14;18) w ok. 80-90% przypadków prowadzi do nadmiernej ekspresji genu *BCL2*, co hamuje apoptozę komórek B. Sama obecność t(14;18) nie jest natomiast wystarczająca do rozwoju FL, gdyż wykrywa się ją u nawet połowy zdrowych dorosłych. Czynniki warunkujące progresję do FL pozostają słabo poznane;
- mutacje epigenetyczne i dodatkowe – pomimo znacznej heterogeniczności molekularnej, drugim kluczowym elementem patogenezy FL jest wysoka częstość mutacji wpływających na regulację epigenetyczną, a także inne powtarzające się zaburzenia szlaków komórkowych. Mutacje epigenetyczne wpływają na szlaki

sygnałowe, a także mogą pośrednio aktywować MYC i mTORC1, wspierając proliferację komórek B w ośrodkach rozmnażania. Dodatkowo mutacje w genach takich jak *KMT2D*, *CREBBP*, *EZH2* i *HIST1H1E* wpływają na modyfikacje histonów, co prowadzi do zmian w strukturze chromatyny i zaburzeń w ekspresji genów. To kluczowy mechanizm inicjujący i podtrzymujący rozwój FL [Cerhan 2020, Kumar 2021, PTOK 2020].

Pozostałe czynniki wpływające na rozwój choroby to:

- przewlekła stymulacja antygenowa – rozpoznawane przez układ odpornościowy czynniki antygenowe (np. białka wirusy, bakterie) mogą prowadzić do przewlekłej aktywacji limfocytów B. Taka długotrwała stymulacja sprawia, że, komórki te żyją dłużej niż zazwyczaj, co zwiększa ryzyko wystąpienia mutacji, które mogą prowadzić do ich transformacji nowotworowej;
- zaburzenia mikrośrodowiska guza – interakcje między komórkami chłoniaka a komórkami układu odpornościowego (limfocyty T, makrofagi, komórki dendrytyczne) wspierają wzrost nowotworu i modulują odpowiedź immunologiczną;
- czynniki środowiskowe i styl życia – ekspozycja na pestycydy, farby do włosów, rozpuszczalniki chemiczne oraz długoletnie palenie tytoniu zwiększają ryzyko rozwoju FL. Dieta uboga w warzywa oraz ewentualne spożycie alkoholu mogą modyfikować ryzyko;
- choroby związane z układem odpornościowym – przewlekłe zakażenia (np. wirusem zapalenia wątroby typu C), choroby autoimmunologiczne i stany immunosupresji osłabiają naturalną kontrolę nad rozwojem nowotworów limfatycznych;
- czynniki demograficzne – występowanie FL jest częstsze u osób starszych (mediana wieku około 60 lat), białej rasy oraz u osób z chłoniakami w wywiadzie rodzinnym [Cerhan 2020, Odutola 2020, Kumar 2021, Li 2024, Krull 2024].

3.4. Rozpoznawanie

Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (ESMO) precyzyjna diagnostyka stanowi podstawę skutecznego postępowania klinicznego w przypadku chłoniaków. W celu zapewnienia właściwej oceny histopatologicznej oraz trafnego rozpoznania, konieczne jest uwzględnienie pełnego zakresu danych klinicznych, takich jak lokalizacja anatomiczna zmiany, status immunologiczny, stosowane leczenie oraz wywiad w kierunku chorób hematologicznych. Obecnie biopsja chirurgiczna pozostaje standardem

w procesie rozpoznania, umożliwiając pełną ocenę histopatologiczną oraz wykonanie badań immunohistochemicznych i molekularnych. Alternatywnie, w przypadku przeciwwskazań do zabiegu, stosuje się biopsję gruboigłową, uzupełnioną cienkoigłową, choć ich wartość diagnostyczna jest niższa [ESMO 2025].

Morfologiczne, immunofenotypowe i genetyczne cechy chłoniaka grudkowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 4.
Cechy diagnostyczne dla chłoniaka grudkowego

Jednostka chorobowa	Immunofenotyp	Stan komórki wyjściowej	Zmiany genetyczne, cechy cytogenetyczne
Chłoniak grudkowy Komórki: centrocyty i centroblasty lub wyłącznie centroblasty **Klasyfikacja:** ICC: FL stopnia 3B WHO5: grudkowy chłoniak z dużych komórek B	CD19+, CD20+, PAX5+, CD79a+, CD5-, CD23±, CD43±, BCL2+ (część bez rearanżacji BCL2 lub BCL2-), BCL6+, CD10+, MUM1-, cyklina D1-	Komórka B o pochodzeniu z ośrodka rozmnażania (ang. *germinal centre B-cell*)	Rearanżacja genu *BCL2* (rzadziej *BCL6*) Delecje regionów 6q i 1p36 (często mutacje w genie *TNFRSF14*) Zróżnicowana częstość mutacji w genach: *CREBBP, KMT2D, EZH2, MEF2B, KMT2C, STAT6, CARD11*

ICC – *International Consensus Classification*, WHO5 – *World Health Organization Classification, 5th Edition*
Źródło: *ESMO 2025*

W przypadku chłoniaka grudkowego, ocena zaawansowania choroby powinna obejmować biopsję szpiku kostnego oraz tomografię komputerową szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Biopsja szpiku jest obowiązkowa w przypadku choroby ograniczonej. Jako badanie rutynowe może być stosowana pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (PET-TK). Jej wykonanie jest wymagane do potwierdzenia stadium I/II przed wdrożeniem radioterapii w obrębie zajętego obszaru (ISRT) [ESMO 2025].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) zalecają ponadto wykonanie następujących badań laboratoryjnych i obrazowych:

- badania laboratoryjne, w tym morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej, stężenia β_2-mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforeza, odczyn Coombsa, badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i C, zakażenia ludzkiego wirusa upośledzenia odporności;
- badania obrazowe, w tym tomografia komputerowa klatki piersiowej i (gdy jest to wskazane) szyi, jamy brzusznej i miednicy, rezonans magnetyczny, badania

endoskopowe w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego, PET-TK;

- mielogram i trepanobiopsja szpiku [PTOK 2020].

W związku z tym, że o rozpoznaniu decyduje charakterystyczny obraz histopatologiczny i immunohistochemiczny, w diagnostyce różnicowej chłoniaka grudkowego należy uwzględnić również inne chłoniaki nieziarnicze z małych limfocytów B [PTOK 2020].

Rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka grudkowego musi być w każdym przypadku uzupełnione o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby i analizę czynników rokowniczych. Do oceny wykorzystuje się zweryfikowane skale prognostyczne: Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych (FLIPI) oraz FLIPI 2, a także uproszczony indeks prognostyczny PRIMA (PRIMA-PI) [ESMO 2025]. Ponadto, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych PTOK rozpoznanie histopatologiczne chłoniaka grudkowego należy uzupełnić o ocenę stopnia zaawansowania klinicznego choroby według klasyfikacji z Lugano (Tabela 3) [PTOK 2020].

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Naturalny przebieg chłoniaka grudkowego jest zazwyczaj indolentny, co oznacza, że choroba rozwija się powoli, często przez lata, bez konieczności natychmiastowego leczenia. W wielu przypadkach, zwłaszcza u chorych asymptomatycznych lub z niskim ryzykiem, stosuje się strategię uważnej obserwacji [PTOK 2020, Leccisotti 2023].

W związku z tym, że FL przez długi czas pozostaje bezobjawowy, u wielu chorych jest on wykrywany przypadkowo, m.in. podczas rutynowych badań obrazowych lub palpacyjnych. Gdy objawy się pojawiają, zazwyczaj manifestują się jako bezbolesne powiększenie węzłów chłonnych, najczęściej w okolicy szyi, pach, pachwin lub brzucha oraz powiększenie śledziony. Zajęte węzły chłonne mogą okresowo samoistnie się zwiększać i zmniejszać. Zmiany pozawęzłowe, obejmujące m.in. przewód pokarmowy, skórę, tkanki miękkie, sutki i przydatki oka są rzadko obserwowane, a postać ograniczoną choroby (stadium I-II) rozpoznaje się u mniej niż 25% chorych [Kaseb 2024, Szczeklik 2020].

Objawy ogólnoustrojowe, zwane objawami B są rzadkie i występują w około 20% przypadków. Obejmują one gorączkę, obfite nocne poty oraz niezamierzoną utratę masy ciała. Rzadko stwierdza się również komórki chłoniaka we krwi obwodowej (w ocenie mikroskopowej rozmazu krwi). W przebiegu choroby często obserwuje się natomiast zajęcie szpiku kostnego, które stwierdza się w ponad 50% przypadków [Kaseb 2024, Szczeklik 2020, Morawska 2021].

Pozostałe objawy ogólnoustrojowe mogą obejmować zmęczenie, nawracające zakażenia, krwawienia z nosa, dziąseł, łatwe powstawanie zasinień oraz pojawienie się niewielkich czerwonych plamek na skórze, zwykle w okolicy piszczeli i kostek. Co istotne, objawy ogólnoustrojowe występują stosunkowo późno i zawsze wymagają pilnej diagnostyki, gdyż mogą sugerować znaczne zaawansowanie kliniczne choroby [Morawska 2021].

Kluczowym elementem naturalnego przebiegu jest ryzyko transformacji do bardziej agresywnej postaci chłoniaka, takiej jak DLBCL, rzadziej chłoniaka Burkitta lub niezróżnicowanego chłoniaka B-komórkowego o wysokim stopniu złośliwości. Szacuje się, że częstość transformacji FL wynosi 15-30% w czasie 10 lat, przy stałym ryzyku wynoszącym około 3% rocznie [Alcoceba 2017].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

Chłoniak grudkowy to rozwijający się powoli nowotwór, o przewlekłym, często łagodnym przebiegu. Charakterystyczne jest występowanie nawrotów choroby ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W przeważającej większości przypadków choroba jest uogólniona w chwili rozpoznania z zajęciem szpiku występującym u około 60% chorych. Obecnie, średnia przeżycia chorych wynosi 7-10 lat, ale blisko 20% chorych przeżywa 20 lat i więcej. W około 15-30% przypadków stwierdza się przemianę w postać o większej złośliwości, z częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem. Wyleczenie chłoniaka grudkowego w zaawansowanych stadiach jest obecnie uznawane za mało prawdopodobne. Rokowanie zależy od grupy ryzyka, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny [Szczeklik 2025, KRN 2025a, PTOK 2020].

W opornym/nawrotowym chłoniaku grudkowym (R/R FL) następujące czynniki prognostyczne oceniono i ułożono według malejącego wpływu na rokowanie:

- progresja choroby w czasie 24 miesięcy (POD24);
- oporność na chemoimmunoterapię / chemioterapię;
- oporność na ostatnią linię leczenia;
- liczba wcześniejszych linii leczenia;
- stężenie LDH w surowicy;
- stan sprawności według skali ECOG PS[2];
- wskaźnik prognostyczny FLIPI;
- wiek w momencie rozpoczęcia ostatniej linii leczenia;
- stadium choroby wg Ann Arbor;
- oporność na rytuksymab [Jimenez Ubieto 2023].

Zgodnie z europejskimi i polskimi wytycznymi klinicznymi (ESMO i PTOK) ocenę rokowania u chorych na chłoniaka grudkowego należy wykonać w oparciu o zweryfikowane skale prognostyczne: FLIPI oraz FLIPI 2, a także uproszczony indeks PRIMA (PRIMA-PI) [ESMO 2025, PTOK 2020].

Cechy kliniczne (czynniki ryzyka) składające się na wskaźnik FLIPI i FLIPI2 omówiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2

FLIPI	FLIPI2
Wiek >60 r.ż.	Wiek >60 r.ż.
Stadium III-IV według Ann Arbor	Zajęcie szpiku kostnego
Hemoglobina <12 g/dl	Hemoglobina <12 g/dl
Liczba zajętych miejsc węzłowych >4	Węzły chłonne >6 cm
Dehydrogenaza mleczanowa > górnej granicy normy	β_2-mikroglobulina > górnej granicy normy

Źródło: opracowanie własne na podstawie *PTOK 2020*, *Warzocha 2025*

W tabeli poniżej przedstawiono natomiast rokowania chorych w zależności od grup ryzyka według FLIPI, FLIPI2 oraz PRIMA-PI.

[2] skali sprawności wydana przez *Eastern Cooperative Oncology Group*

Tabela 6.
Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według indeksów FLIPI, FLIPI2 i PRIMA-PI

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
PRIMA-PI			
Ryzyko	**Liczba czynników**	**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	

Skróty: OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji
Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych *PTOK 2020*

Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz z wczesnym nawrotem choroby w czasie 24 miesięcy od zastosowania immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Szczególną sytuacją kliniczną jest również transformacja FL w DLBCL, gdyż wiąże się ona ze złym rokowaniem i medianą przeżycia całkowitego wynoszącą poniżej 2 lat [PTOK 2020].

3.6. Epidemiologia

Chłoniak grudkowy jest po DLBCL drugim pod względem częstości występowania podtypem nowotworów układu chłonnego w Europie Zachodniej. Stanowi 15-20% wszystkich NHL i 70% przypadków indolentnych NHL. Roczna zapadalność na tę chorobę wzrosła z 2-3 przypadków na 100 000 osób w latach 50. XX wieku do 5 przypadków na 100 000 osób w ostatniej dekadzie, przy braku jednoznacznie określonej przyczyny etiologicznej. W polskiej populacji obserwuje się mniejszą liczbę rozpoznań FL niż w krajach zachodnich [ESMO 2025, PTOK 2020].

W Polsce mediana wieku zachorowania na FL wynosi 59-65 lat., a choroba ta nieznacznie częściej dotyka kobiety niż mężczyzn, ze stosunkiem zachorowań około 1,7:1. Ponadto chłoniak grudkowy występuje częściej u przedstawicieli rasy białej w porównaniu z innymi grupami etnicznymi [Szczeklik 2020, Cerhan 2020].

W 2023 roku w Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności (ESP2013) na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (C82) wynosił 1,6/100 000 u mężczyzn oraz 1,9/100 000 u kobiet. Z kolei w przypadku zgonów standaryzowany współczynnik w tym samym roku osiągnął 0,5/100 000 w populacji mężczyzn i 0,3/100 000 w populacji kobiet [Filipek 2025].

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego (kod ICD-10: C.82) w Polsce w latach 2010-2023 w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) [KRN 2026].

Tabela 7.
Liczba zachorowań i zgonów u osób w wieku ≥15 r.ż. z powodu chłoniaka grudkowego w latach 2010-2023 w Polsce

Rok	Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
	Liczba zachorowań*	Liczba zgonów	Liczba zachorowań*	Liczba zgonów	Liczba zachorowań*	Liczba zgonów
2010	208	69	174	70	382	139
2011	209	73	119	59	328	132
2012	234	56	145	64	379	120
2013	238	60	173	65	411	125
2014	246	68	203	76	449	144
2015	290	97	216	81	506	178
2016	262	72	200	81	462	153
2017	261	80	214	72	475	152
2018	304	67	199	74	503	141
2019	298	74	217	72	515	146
2020	261	64	238	69	499	133
2021	316	66	243	68	559	134
2022	372	71	243	54	615	125
2023	396	66	277	70	673	136

*liczba osób z nowo rozpoznanym chłoniakiem grudkowym (ICD-10: C82)
Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z *KRN 2026*

Rysunek 1.
Trend czasowy liczby zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego u kobiet i mężczyzn w wieku ≥15 r. ż. w latach 1999-2023 w Polsce

Źródło: *KRN 2026*

Analiza powyższych danych wskazuje na systematyczny wzrost liczby rozpoznań chłoniaka grudkowego w Polsce. Równocześnie, z uwagi na trudności w rozpoznaniu różnicowym chłoniaków oraz ryzyko przypisania niewłaściwego kodu ICD-10, dane w rejestrze KRN mogą nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistej liczby rozpoznań tej choroby w Polsce. Co więcej, dane prezentowane powyżej obejmują osoby w wieku ≥15. r.ż., co oznacza nieco szerszą populację niż grupa docelowa. Niemniej jednak, liczba rozpoznań i zgonów z powodu FL wśród dorosłych nie odbiega znacząco od przedstawionych wartości, ponieważ choroba ta najczęściej rozpoznawana jest właśnie u osób dorosłych.

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

4. Aktualne postępowanie medyczne

W niniejszym rozdziale omówiono opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym albo opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego zalecane przez zagraniczne wytyczne kliniczne wydane w latach 2025-2026 oraz polskie wytyczne kliniczne (niezależnie od daty publikacji). Ponadto opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych i Programu Lekowego B.12.FM: *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*, część I: *Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82)*.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym. Wyszukanie przeprowadzono dnia 22.01.2026 r.

W przypadku wytycznych zagranicznych uwzględniono wyłącznie dokumenty opublikowane w 2025 roku lub później, aby zapewnić zgodność z aktualnymi standardami leczenia oraz odzwierciedlić najnowsze osiągnięcia w dziedzinie terapii hematoonkologicznych. W przypadku wytycznych polskich nie zastosowano ograniczenia czasowego i przedstawiono ostatnie dostępne rekomendacje.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 5 dokumentów opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu chłoniaków, w tym: 4 dokumenty opublikowane w 2025 roku przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany w 2020 roku przez polską organizację.

Należy podkreślić, że ze względu na brak aktualizacji wytycznych polskich, zalecenia w nich prezentowane nie są w pełni aktualne, a tym samym mogą nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej i nie zawierać zaleceń dotyczących dostępnych obecnie nowoczesnych terapii.

Zgodnie z założeniami analizy w opisie wytycznych skupiono się na rekomendacjach dotyczących terapii zalecanych w ≥2. linii leczenia chłoniaka grudkowego. Jeśli zapisy

rekomendacji nie określały szczegółowo terapii stosowanych w ramach ww. linii leczenia, opisano rekomendacje najbliższe założeniom.

Poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne.

Tabela 8.
Lista uwzględnionych wytycznych klinicznych

Organizacja[3]	Rok wydania	Zakres
Wytyczne zagraniczne		
NCCN	2026 (wersja 1)	Leczenie chłoniaków komórek typu B
ESMO	2025	Leczenie chłoniaków
AHS	2025	Leczenie chłoniaków
NCI	2025	Leczenie chłoniaka nieziarniczego komórek typu B
Wytyczne polskie		
PTOK	2020	Leczenie chłoniaka grudkowego

W leczeniu nawrotów chłoniaka grudkowego wybór terapii zależy od odpowiedzi na leczenie 1. linii, czasu jej trwania oraz stanu chorego:

- jeśli odpowiedź utrzymywała się ponad 24 miesiące, można powtórzyć wcześniejszy schemat i zastosować rytuksymab jako leczenie podtrzymujące;
- w przypadku wczesnego nawrotu (przed 12–24 miesiącem) zaleca się zmianę schematu chemioterapii [PTOK 2020].

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi (*NCCN 2026* i *ESMO 2025*), zalecane opcje terapeutyczne, które są preferowane w ≥2. linii leczenia nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego obejmują:

- **tafasytamab + lenalidomid + rytuksymab**;
- epkorytamab + lenalidomid + rytuksymab;
- obinutuzumab[4] lub rytuksymab w skojarzeniu z:
  - bendamustyną (niezalecane, jeśli stosowano wcześniej bendamustynę);

[3] AHS – służba zdrowia w prowincji Alberta w Kanadzie; ESMO – Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej; NCCN – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; NCI – Narodowy Instytut Raka; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
[4] Zgodnie z treścią aktualnie obowiązującego Programu lekowego, u chorych na chłoniaka grudkowego obinutuzumab można zastosować w ramach 1. linii leczenia w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) lub w ≥2. liniach leczenia w skojarzeniu z bendamustyną

  - schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon (CHOP);
  - schematem cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon (CVP);
  - lenalidomidem;
- pozostałe opcje (nie wskazane jako preferowane):
  - obinutuzumab;
  - rytuksymab;
  - lenalidomid.

Amerykańskie wytyczne *NCCN 2026* i europejskie wytyczne *ESMO 2025* od 3. i kolejnej linii zalecają ponadto możliwość zastosowania takich opcji, jak:

- terapia angażująca komórki T:
  - terapia przeciwciałami bispecyficznymi: epkorytamab lub mosunetuzumab;
  - terapie CAR-T;
- inne terapie zaawansowane:
  - tazemetostat;
  - zanubrutynib + obinutuzumab;
  - lonkastuksymab tezyryny w skojarzeniu z rytuksymabem.

Pozostałe opcje wymieniane przez wytyczne kliniczne obejmują copanlizyb, duwelizyb, idelalizyb.

W wytycznych wskazuję się również, na możliwość zastosowania leczenia konsolidacyjnego w przypadku nawrotu choroby po terapii indukującej odpowiedź. Obejmuje ono przeszczepienie komórek macierzystych, tj. chemioterapię wysokodawkową (HDT) z ratunkowym autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASTC) lub allogenicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (allo-SCT). Należy zauważyć, że w najnowszych wytycznych *NCCN 2026* allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych jest wskazane jako leczenie konsolidujące dopiero na 3. linii w uzasadnionych przypadkach. Dodatkowo, w wytycznych *ESMO 2025* wskazuje się, że miejscowe leczenie paliatywne z zastosowaniem niskiej dawki radioterapii (RT) powinno być rozważone na każdym etapie choroby.

W poniższej tabeli zamieszczono szczegółowy opis wytycznych klinicznych.

Tabela 9.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka grudkowego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
Wytyczne zagraniczne	
NCCN 2026[5]	**<u>Schematy zalecane w 2. linii leczenia:</u>** <u>Preferowane schematy</u>: • **<u>tafasytamab + lenalidomid + rytuksymab</u> (kategoria 1)**, po ≥1 wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, w tym przeciwciało monoklonalne anty-CD20; • bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane, jeśli leczono wcześniej bendamustyną); • CHOP + obinutuzumab lub rytuksymab; • CVP + obinutuzumab lub rytuksymab; • epkorytamab + lenalidomid + rytuksymab (kategoria 1); <u>Pozostałe schematy:</u> • lenalidomid + rytuksymab; • lenalidomid (jeśli chory nie jest kandydatem do terapii przeciwciałami monoklonalnymi anty-CD20); • lenalidomid + obinutuzumab; • obinutuzumab; • rytuksymab; <u>Starsi lub niesprawni chorzy, jeśli żadna inna terapia w opinii lekarza nie będzie tolerowana</u>: • rytuksymab (375 mg/m^2 tygodniowo, 4 dawki); • tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji *EZH2*). <u>Leczenie podtrzymujące (opcjonalne)</u>: • rytuksymab (kategoria 1); • obinutuzumab w przypadku choroby opornej na rytuksymab.

[5] Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]

	Schematy zalecane w co najmniej 3. linii leczenia:
	Preferowane schematy:
	• terapia angażująca komórki T:
	  ○ terapia przeciwciałami bispecyficznymi: epkorytamab, mosunetuzumab;
	  ○ terapia CAR-T skierowanymi przeciwko antygenowi CD19: aksykabtagen cyloleucel, lizokaptagen maraleucel, tisagenlecleucel.
	Pozostałe schematy:
	• inhibitor EZH2: tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji *EZH2*);
	• inhibitor BTK: zanubrutynib + obinutuzumab;
	• lonkastuksymab tezyryny + rytuksymab (kategoria 2B);
	Terapia konsolidacyjna III linii:
	• allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego w wybranych przypadkach (tj. niepowodzenie mobilizacji i trwałe zajęcie szpiku kostnego).

ESMO 2025	Postępowanie w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego: • przy każdym podejrzeniu nawrotu zdecydowanie zaleca się ponowne wykonanie biopsji w celu wykluczenia transformacji do chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości [I, A]; • bezobjawowy nawrót z małą masą guza może być monitorowany bez leczenia (obserwacja) [III, B]. **Schematy zalecane w 2. linii leczenia:** Chorzy z wczesnym objawowym nawrotem choroby (POD – progresja choroby ≤24 miesiące po zakończeniu leczenia pierwszej linii): • chemoimmunoterapia (CIT) bez oporności krzyżowej [I, B] – jej rodzaj zależy od wcześniejszego leczenia; • bendamustyna + obinutuzumab w przypadku chłoniaka opornego na rytuksymab [I, B],przy czym, jeśli planowana jest późniejsza terapia z udziałem leków angażujących limfocyty T, bendamustyny należy unikać ze względu na długotrwałą immunosupresję [III, D]; • lenalidomid + rytuksymab, jeśli chory nie był wcześniej leczony lenalidomidem [II, B]; • **tafasytamab + lenalidomid + rytuksymab**, jeśli chory nie był wcześniej leczony lenalidomidem – zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), niezatwierdzone przez Europejska Agencja Leków (EMA) [II, B]; • u młodszych chorych w dobrym stanie sprawności z wczesnym nawrotem i odpowiedzią na chemioterapię można rozważyć terapię konsolidacyjną – przeszczepienie autologicznych komórek macierzystych (ASCT) [II, B]; Chorzy z późnym objawowym nawrotem choroby (POD >24 miesiące po zakończeniu leczenia pierwszej linii): • lenalidomid + rytuksymab, jeśli chory nie był wcześniej leczony lenalidomidem [II, B]; • **tafasytamab + lenalidomid + rytuksymab,** jeśli chory nie był wcześniej leczony lenalidomidem (zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA) [II, B]; • CIT bez oporności krzyżowej [III, B];

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]

	Leczenie podtrzymujące:
	• w przypadku wczesnego lub późnego nawrotu można rozważyć leczenie podtrzymujące rytuksymabem co 3 miesiące przez maksymalnie 2 lata u chorych, którzy nie otrzymali leczenia podtrzymującego w pierwszej linii [I, B];
	• w przypadku wczesnego nawrotu leczenie podtrzymujące obinutuzumabem co 2 miesiące przez maksymalnie 2 lata po terapii bendamustyna + obinutuzumab [I, B].
	Schematy zalecane w 3. i kolejnej linii leczenia:
	• lenalidomid + rytuksymab, jeśli chory nie był wcześniej leczony lenalidomidem [II, B];
	• **tafasytamab + lenalidomid + rytuksymab** jeśli chory nie był wcześniej leczony lenalidomidem (zatwierdzone przez FDA, niezatwierdzone przez EMA) [II, B];
	• zanubrutynib z obinutuzumabem [II, B];
	• terapia CAR-T [III, B]:
	  ○ aksykabtagen cyloleucel: zatwierdzony przez FDA po ≥2 liniach leczenia, przez EMA po ≥3 liniach;
	  ○ tisagenlecleucel: zatwierdzony przez FDA i EMA po ≥2 liniach;
	  ○ lizokaptagen maraleucel: zatwierdzony przez FDA i EMA po ≥2 liniach;
	• epkorytamab [III, B];
	• mosunetuzumab [III, B];
	• monoterapia rytuksymabem (dla starszych lub chorych w stanie kruchości po długotrwałych remisjach) [III, B];
	• tazemetostat (zatwierdzony przez FDA dla FL z mutacją *EZH*, niezatwierdzony przez EMA) [III, B].
	Pozostałe opcje terapeutyczne:
	• u wybranych młodszych chorych, u których doszło do nawrotu po terapii CAR-T lub przeciwciałach bispecyficznych, lub gdy te terapie są niedostępne, można rozważyć allo-SCT [IV, B];
	• miejscowe leczenie paliatywne z zastosowaniem niskiej dawki radioterapii (4 Gy) powinno być rozważana na każdym etapie przebiegu chłoniaka grudkowego [III, A].

AHS 2025	Należy obowiązkowo określić stopień (1-2, 3a lub 3b), ponieważ wszystkie przypadki stopnia 3b powinny w 1. linii być leczone schematem R-CHOP, a nie innymi schematami chemioterapii. Ponadto, jeśli obecny jest rozlany wzór wzrostu, należy to zaznaczyć i określić jego względny udział, zgodnie z klasyfikacją WHO. **Postępowanie w przypadku nawrotu chłoniaka grudkowego** Leczenie nawrotowego chłoniaka grudkowego jest dobierane w zależności od cech chorego. Przed wyborem terapii należy wziąć pod uwagę wiele czynników: • czynniki związane z chorym: wiek, choroby współistniejące, objawy, cele krótko- i długoterminowe, zachowanie opcji terapeutycznych na przyszłość, możliwość refundacji lub pokrycia kosztów leczenia, akceptacja ryzyka i toksyczności w odniesieniu do potencjalnych korzyści (odsetek odpowiedzi, przeżycie wolne od progresji, całkowite przeżycie);

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	• czynniki związane z chorobą: stopień zaawansowania, lokalizacja zmian, stopień histologiczny, transformacja, wcześniejsze leczenie, czas od zakończenia poprzedniego leczenia (okres wolny od choroby). Terapie zalecane w ramach ≥2. linii leczenia: • chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepieniem autologicznych komórek macierzystych ASCT – chorzy w dobrej kondycji, <75 r.ż. w pierwszym lub drugim nawrocie, którzy akceptują potencjale ryzyko i toksyczność; • lenalidomid + rytuksymab – chorzy, dla których zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii + SCT jest nieodpowiednie; • terapia CAR-T – chorzy z chorobą nawrotową/oporną na leczenie w stadium 1-3a po co najmniej 2 liniach leczenia; • powtórna CIT (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 lekiem alkilującym, jednak wiąże się z częstymi powikłaniami (zakażeniami oraz toksycznością); • opieka paliatywna (w tym paliatywna radioterapia IFRT 4 Gy/2 frakcje) – zwykle jest to najlepsza opcja dla chorych opornych na 2 ostatnie linie leczenia, z zajęciem OUN lub z wynikiem ECOG 3-4; • allo-SCT – rzadko stosowany w leczeniu chłoniaka grudkowego, 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 terapie przed przeszczepieniem.
NCI 2025	Nawrotowy indolentny chłoniak nieziarniczy z komórek B (w tym chłoniak grudkowy): • rytuksymab – w monoterapii lub w skojarzeniu z cytostatykami stosowanymi w 1. linii leczenia; • obinutuzumab + bendamustyna (następnie obinutuzumab w leczeniu podtrzymującym) [poziom dowodów: A1]; • lenalidomid ± rytuksymab [poziom dowodów: C3]; • obinutuzumab ± zanubrutynib – chorzy po ≥2 liniach leczenia [poziom dowodów: B1]; • inhibitor EZH2: tazemetostat – chorzy oporni lub po nawrocie [poziom dowodów: C3]; • bispecyficzne przeciwciała angażujące limfocyty T – chorzy po ≥2 liniach leczenia: mosunetuzumab [poziom dowodów: C1] lub epkorytamab [poziom dowodów: C3]; • terapia CAR-T – chorzy po ≥2 liniach leczenia: aksykabtagen cyloleucel [poziom dowodów: C2], lizokaptagen maraleucel [poziom dowodów: C3], tisagenlecleucel [poziom dowodów: C3]; • przeszczepienie komórek macierzystych (allo-SCT lub ASCT) po CIT [poziom dowodów: B1]. Autologiczne lub allogeniczne przeszczepienia komórek macierzystych są stosowane u chorych wysokiego ryzyka, u których choroba szybko nawróciła po CIT. Takie podejście jest rozważane w kontekście wielu innych dostępnych terapii. Leczenie konsolidacyjne – można rozważyć przy nawrocie po terapii reindukującej z zastosowaniem ASCT lub allo-SCT; • paliatywna radioterapia [poziom dowodów: B1]. Chłoniak grudkowy stopnia 1-3a: • terapia komórkowa CAR-T – chorzy z progresją po ≥2 liniach leczenia; • mosunetuzumab – chorzy z progresją po ≥2 liniach leczenia;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji, poziom dowodów]
	• leczenie konsolidacyjne – można rozważyć przy nawrocie po terapii reindukującej z zastosowaniem ASCT lub allo-SCT. Chłoniak grudkowy stopnia 3b: • leczenie jak w DLBCL; • 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 (indolentny, nieciągły B-komórkowy NHL w stopniu II/III/IV): • lenalidomid + rytuksymab [poziom dowodów: B1] i leczenie podtrzymujące rytuksymabem [poziom dowodów: A1 i B1].
Wytyczne polskie	
PTOK 2020	Terapie zalecane w ramach ≥2. linii leczenia: • CIT (tj. rytuksymab + bendamustyna, rytuksymab + CHOP lub rytuksymab + CVP albo obinutuzumab + bendamustyna, obinutuzumab + CHOP lub obinutuzumab + CVP) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m^2 co 3 mies., przez 2 lata; • bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg/m^2 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.

AHS 2025, PTOK 2020 – nie raportowano poziomu dowodu oraz siły rekomendacji

NCCN 2026

Siła rekomendacji:

1 – oparta na dowodach wysokiej jakości (≥1 randomizowane badania III fazy lub wysokiej jakości metaanalizy), jednogłośna zgodność NCCN (≥ 85% panelu) co do zasadności stosowania interwencji

2A – oparta na dowodach niższej jakości, jednogłośna 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

ESMO 2025

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

NCI 2025 (źródło *PDQ 2023*):

Poziom dowodów:

A1 – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub niezaślepione), w których punktem końcowym jest przeżycie całkowite (OS) mierzone od danego punktu w czasie, całkowita śmiertelność lub śmiertelność specyficzna dla przyczyny
A2 – metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, w których punktem końcowym jest OS mierzone od danego punktu w czasie, całkowita śmiertelność lub śmiertelność specyficzna dla przyczyny
A3 – randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub niezaślepione), w których punktem końcowym jest ocena jakości życia, odpowiednio zebrana, klinicznie istotna i starannie oceniona
B1 – randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub niezaślepione), w których punktem końcowym są różnice w przeżyciu wolnym od zdarzeń (EFS), przeżyciu wolnym od nawrotu (RFS), przeżyciu wolnym od choroby (DFS) lub przeżyciu wolnym od progresji (PFS)
B2 – metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, w których punktem końcowym są EFS, DFS lub PFS lub starannie oceniona jakość życia
B3 – randomizowane badanie kliniczne (podwójnie zaślepione lub niezaślepione), w których punktem końcowym jest wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ocena guza) lub ocena jakości życia niespełniająca kryteriów wskazanych w A3
B4 – nierandomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z planowanym porównaniem skuteczności, obejmujące jako punkt końcowy OS mierzone od danego punktu w czasie, całkowitą śmiertelność, śmiertelność specyficzną dla przyczyny, starannie ocenioną jakość życia, EFS, DFS, PFS lub wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ocena guza)
C1 – serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym z przypadkami nienastępującymi po sobie, w których punktem końcowym jest OS mierzone od danego punktu w czasie, całkowita śmiertelność, śmiertelność specyficzna dla przyczyny lub starannie oceniona jakość życia

C2 – serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym z przypadkami nienastępującymi po sobie, w których punktem końcowym są różnice w EFS, RFS, DFS lub PFS
C3 – serie przypadków lub inne badania obserwacyjne, w tym z przypadkami nienastępującymi po sobie, w których punktem końcowym jest wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ocena guza) lub ocena jakości życia niespełniająca kryteriów A3
D – pojedyncze obserwacje kliniczne lub opinia ekspertów

4.2. Finansowanie terapii w Polsce

Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia finansowanie terapii onkologicznych odbywa się w ramach:

- dedykowanych programów lekowych,
- katalogu chemioterapii,
- oraz innych mechanizmów refundacyjnych.

Wytyczne kliniczne wskazują szereg terapii jako zalecane w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego. Spośród nich finansowaniem objęte są:

- 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** (OBI-BEN);
  - w 3. lub kolejnych liniach leczenia:
    - **mosunetuzumab** (MOS) w monoterapii;
    - **epkorytamab** (EPKO) w monoterapii;
- terapie dostępne w ramach programu lekowego B.12.FM. *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10:C82, C83, C85)* – terapie CAR-T – część V:
  - w 2. lub kolejnych liniach leczenia:
    - **lizokabtagen maraleucel w monoterapii – chłoniak grudkowy stopnia 3b;**
- terapie dostępne w ramach katalogu C, wchodzące w skład schematów CIT zalecanych przez wytyczne kliniczne (R-BEN, R-CHOP, R-CVP, R^2, R), w tym:
  - terapie, dla których w *Obwieszczeniu MZ* określono linię leczenia:
    - **bendamustyna** – wystąpienie oporności na rytuksymab lub wznowa/progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii;
    - **lenalidomid** – w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych chorych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a;
  - terapie, dla których w *Obwieszczeniu MZ* nie określono linii leczenia: **doksorubicyna**, **doksorubicyna liposomalna**, **winkrystyna**, **cyklofosfamid**, **rytuksymab**;

- świadczenia wysokospecjalistyczne udzielane na podstawie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego, m.in. dla rozpoznania zasadniczego nowotworu określonego wg ICD-10: C45 - C97:
  - przeszczepienie komórek macierzystych;
  - radioterapia.

Część terapii rekomendowanych przez wytyczne kliniczne w leczeniu FL nie jest obecnie objęta finansowaniem ze środków publicznych w Polsce. Dotyczy to takich terapii jak: lonkastuksymab tezyryny, zanubrutynib, tazemetostat, idelalizyb, copanlizyb, duwelizyb, terapii CAR-T (aksykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel).

W ramach katalogu C dostępne są ponadto terapie, które nie zostały wskazane w wytycznych klinicznych jako opcje rekomendowane w leczeniu nawrotowego / opornego na leczenie chłoniaka grudkowego, ale które objęte są finansowaniem w tym wskazaniu. Są to:

- gemcytabina – w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe;
- pozostałe terapie, dla których w *Obwieszczeniu MZ* nie określono linii leczenia: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kladrybina, cytarabina, dakarbazyna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargaza, tioguanina, pleryksaforum.

W tabeli przedstawiono szczegółową analizę sposobu finansowania poszczególnych terapii stosowanych w leczeniu chłoniaka grudkowego.

Tabela 10.
Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej

Lek[6]	Substancja aktywna	ZOMZ/DSOZ	ODP	Szczegóły dotyczące finansowania
Terapie zaawansowane				
Gazyvaro®	Obinutuzumab	PL B.12.FM, część I[7]	Bezpłatnie	Finansowanie w 2. i kolejnej linii leczenia wyłącznie w schemacie z bendamustyną. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: stan sprawności 0-2 według skali ECOG, uprzednie stosowanie co najmniej jednej linii leczenia FL, brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.
Tepkinly®	Epkorytamab	PL B.12.FM, część I[7]	Bezpłatnie	Finansowanie w 3. i kolejnej linii leczenia Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii:
Lunsumio®	Mosunetuzumab	PL B.12.FM, część I[7]	Bezpłatnie	Finansowanie w 3. i kolejnej linii leczenia Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii: stan sprawności 0-1 według skali ECOG, stosowano uprzednio co najmniej dwie linie leczenia chłoniaka grudkowego, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid.
Breyanzi®	Lizokabtagen maraleucel	PL B.12.FM część V[8]	Bezpłatnie	Finansowanie w 2. i kolejnej linii leczenia. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii 2L: potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w stopniu 3B, nawrót choroby w czasie 12 mies. od zakończenia immunochemioterapii 1. linii lub choroba oporna na immunochemioterapię 1. linii. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii ≥3L: potwierdzony histologicznie chłoniak grudkowy w stopniu 3B, udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia ogólnoustrojowego, wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anty-CD20 i antracykliny.

[6] Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu
[7] Ogólne kryteria kwalifikacji do programu obejmują m.in. potwierdzoną histologicznie diagnozę chłoniaka grudkowego, wiek ≥18 lat, brak przeciwwskazań, w tym aktywnych, ciężkich zakażeń i innych istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych
[8] Ogólne kryteria kwalifikacji do programu obejmują m.in. wiek ≥18 lat, stan sprawności ECOG: 0-1, czynność szpiku kostnego, serca, wątroby, nerek i płuc pozwalająca na przeprowadzenie terapii (w ocenie badacza), możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 mies. po infuzji

Lek[6]	Substancja aktywna	ZOMZ/DSOZ	ODP	Szczegóły dotyczące finansowania
Zynlonta®	Lonkastuksymab tezyryny	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Brukinsa®	Zanubrutynib	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Zydelig®	Idelalizyb	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Tazverik®	Tazemetostat	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Aliqopa®	Copanlisib	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Copiktra®	Duwelisyb	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Yescarta®	Aksykabtagen cyloleucel	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Kymriah®	Tisagenlecleucel	Brak finansowania w analizowanym wskazaniu		
Chemoimmunoterapie – składowe schematów zalecanych przez wytyczne kliniczne				
np. Bendamustine Accord®	Bendamustyna	C.67.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7: 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) przeciwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.
np. Doxorubicinum Accord®	Doksorubicyna	C.20	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Vincristine Teva®	Winkrystyna	C.61.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Endoxan®	Cyklofosfamid	C.13.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9

Lek[6]	Substancja aktywna	ZOMZ/DSOZ	ODP	Szczegóły dotyczące finansowania
np. Kleder®	Lenalidomid	C.84.c.[9]	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7: w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych chorych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a
np. Riximyo®	Rytuksymab	C.51.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7, C82.9
Chemioterapia – substancje finansowane w Polsce w leczeniu chłoniaka grudkowego, ale niezalecane przez wytyczne jako opcja w leczeniu R/R FL				
Bleomedac®	Siarczan bleomycyny	C.3.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Carbomedac®	Karboplatyna	C.6.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82
Leukeran®	Chlorambucyl	C.8.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Cisplatin-Ebewe®	Cisplatyna	C.11.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Biodribin®	Kladrybina	C.12.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Alexan®	Cytarabina	C.14.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Detimedac®	Dakarbazyna	C.16.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Myocet liposomal®	Doksorubicyna liposomalna	C.21.b	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9 Nowotwory u chorych, u których występują istotne czynniki ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takie jak: choroba wieńcowa, łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=45-50%, cukrzyca insulinozależna, utrwalone migotanie przedsionków, arytmia komorowa, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, nadciśnienie tętnicze z powikłaniami, przebyta w przeszłości terapia doksorubicyną konwencjonalną z wykorzystaniem dawki łącznej ≥200mg/m^2, z uwzględnieniem przeciwskazań: objawowa niewydolność serca (klasa III lub IV wg NYHA), dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF<40%, przebyty zawał serca <6 tygodni, udokumentowany częstoskurcz komorowy w wywiadzie, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa (klasa CCS III lub IV).

[9] Dodatkowo w ramach C.84.d. lenalidomid jest finansowany dla rozpoznania ICD-10: C82.0, C82.1, C82.7: w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych chorych z uprzednio nieleczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a

Lek[6]	Substancja aktywna	ZOMZ/DSOZ	ODP	Szczegóły dotyczące finansowania
np. Epirubicin Accord®	Epirubicyna	C.23.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Etopozyd Accord®	Etopozyd	C.24.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Fludara®	Fludarabina	C.25.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Gemsol®	Gemcytabina	C.28.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82: w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe
Holoxan®	Ifosfamid	C.31.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Alkeran®	Melfalan	C.39.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Mercaptopurinum VIS®	Merkaptopuryna	C.40.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Metotreksat Accord®	Metotreksat	C.41.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Oxaliplatin Kabi®	Oksaliplatyna	C.46.b.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Oncaspar®	Pegaspargaza	C.48.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Lanvis®	Tioguanina	C.56.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
np. Mozobil®	Pleryksaforum	C.71.	Bezpłatnie	Dla rozpoznania ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę				
np. Encortolon®	Prednizolon	A1	Ryczałt	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym choroby nowotworowe – z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym – białaczki i chłoniaki u dorosłych
Świadczenia wysokospecjalistyczne				
-	ASCT	46/2026/DSOZ	Bezpłatnie	W ramach świadczeń udzielanych na podstawie karty diagnostyki i leczenia onkologicznego, m.in. dla rozpoznania zasadniczego nowotworu określonego wg ICD-10: C45 - C97.
-	Allo-SCT	46/2026/DSOZ	Bezpłatnie	
-	Radioterapia	46/2026/DSOZ	Bezpłatnie	

Kolorem zielonym oznaczono terapie zalecane przez wytyczne kliniczne i finansowane ze środków publicznych w Polsce

Kolorem czerwonym oznaczono terapie zalecane przez wytyczne kliniczne i nie objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce
Kolorem żółtym oznaczono terapie nie wskazane przez wytyczne kliniczne jako opcje w leczeniu R/R FL, ale objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu
Skróty: ZOMZ – Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2026 r. lub Zarządzenia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne; ODP – odpłatność;
Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentów *Obwieszczenie MZ* oraz *Zarządzenie 46/2026/DSOZ*

4.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualna praktyka kliniczna w Polsce w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka grudkowego opiera się przede wszystkim na zapisach Programu Lekowego B.12.FM.

Program lekowy B. 12.FM.

Obecnie w ramach programu chorzy na R/R FL stopnia 1-3a mają dostęp do terapii: OBI-BEN na 2 i kolejnej linii oraz MOS lub EPKO na 3 i kolejnej linii.

Podsumowanie kryteriów kwalifikacji do programu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Podsumowanie kryteriów włączenia do Programu lekowego B.12.FM

Terapia	Ogólne kryteria kwalifikacji	Linia leczenia	ECOG	Wcześniejsza terapia FL
OBI-BEN	1. potwierdzony histologicznie FL 2. wiek ≥18 r.ż. 3. brak przeciwwskazań do stosowania leku 4. nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń 5. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii 6. adekwatna wydolność narządowa 7. brak nadwrażliwości na terapię 8. wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią 9. zgoda na prowadzenie antykoncepcji	2L+	0-2	Uprzednio ≥1 linia Brak odpowiedzi lub progresja choroby ≤6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem (lub schematem z R)
MOS		3L+	0-1	Uprzednio ≥2 linie, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid
EPKO		3L+	0-2	Uprzednio ≥2 linie, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący lub lenalidomid

Opinia ekspertów klinicznych

Analiza obowiązującego wykazu leków refundowanych wykazała, że oprócz terapii dostępnych w ramach programu, w leczeniu FL finansowane są również różne leki cytotoksyczne dostępne w ramach katalogu chemioterapii.

W związku z tym, w celu zweryfikowania praktyki klinicznej w Polsce, w tym m.in. zidentyfikowania potencjalnych komparatorów dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z R[2] przeprowadzono badanie ankietowe wśród polskich ekspertów klinicznych.

Kluczowe wnioski podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12.

[redacted]

4.4. Obciążenie chorobą i niezaspokojona potrzeba medyczna

4.4.1. Obciążenie chorobą

Nawrotowy/oporny FL stanowi w większości przypadków chorobę nieuleczalną, o przewlekłym, nawrotowo-remisyjnym przebiegu, która u znaczącej części chorych wymusza wielokrotne stosowanie kolejnych linii leczenia [Batlevi 2020, Link 2013].

Leczenie pierwszej linii FL wiąże się z wysokim odsetkiem odpowiedzi ogólnej przekraczającym 70% [Marcus 2017, Federico 2013, Morschhauser 2018]. Jednak pomimo tak dobrych wyników pierwotnego leczenia, częste nawroty powodują konieczność stosowania co najmniej trzech linii terapii u większości chorych, zwiększając obciążenie kliniczne i organizacyjne opieki zdrowotnej [Budde 2022, Fowler 2022, Ghione 2023, Jacobson 2022].

Kluczową cechą kliniczną R/R FL jest stopniowe pogarszanie wyników leczenia wraz z niepowodzeniem kolejnych terapii. Każda kolejna linia wiąże się z krótszym przeżyciem, mniejszymi odsetkami odpowiedzi i krótszym czasem ich utrzymywania. W konsekwencji krótsze remisje prowadzą do konieczności szybszego wdrażania kolejnych schematów terapeutycznych [Ferreri 2023, Batlevi 2020, Link 2013, Philips 2023, Rivas-Delgado 2019].

Niekorzystny wpływ niepowodzenia kolejnych terapii jest szczególnie nasilony u chorych z grupy wysokiego ryzyka, w tym u chorych z wczesną progresją w czasie 24 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszej linii (POD24) oraz u chorych z wysokim wynikiem FLIPI w momencie nawrotu, u których obserwuje się gorsze rokowanie i wyższą śmiertelność w porównaniu z chorymi niższym ryzyku. Pomimo, że czynniki prognostyczne pozwalają przewidywać rokowanie i ryzyko zgonu, w praktyce klinicznej nie dostarczają one informacji wspierających wybór pomiędzy dostępnymi opcjami terapeutycznymi w przypadku nawrotu choroby. Ogranicza to możliwość optymalnego sekwencjonowania terapii oraz uniemożliwia określenie jednoznacznego standardu postępowania [Casulo 2015, Casulo 2016, Rivas-Delgado 2019, Hiddemann 2005, Marcus 2005, Wasterlid 2024, Solal-Celigny 2004].

Obciążenie objawowe i funkcjonalne oraz obciążenie psychologiczne i społeczne

Nawrotowy/oporny FL wiąże się z istotnym obciążeniem objawowym, które w sposób bezpośredni ogranicza funkcjonowanie chorych. Mimo indolentnego charakteru biologicznego, jakość życia w FL bywa niższa niż w innych podtypach NHL, a chorzy częściej raportują nasilone objawy ze strony przewodu pokarmowego i ogólne, w tym nudności, wymioty, ból, duszność, utratę apetytu oraz biegunkę [Johnson 2024].

Zaawansowana postać FL wiąże się z występowaniem szerokiego spektrum objawów klinicznych. Szczególnie istotnym problemem jest przewlekłe zmęczenie, często o charakterze ciężkim i wyniszczającym, które znacznie ogranicza zdolność chorych do wykonywania czynności dnia codziennego, funkcjonowania społecznego oraz aktywności zawodowej. W przypadku zajęcia szpiku choroba może prowadzić do upośledzenia hematopoezy, manifestującego się m.in. niedokrwistością, trombocytopenią i neutropenią, co zwiększa ryzyko krwawień i zakażeń oraz nasila objawy ogólnoustrojowe [NICE TA110].

Jednym z kluczowych wymiarów obciążenia w R/R FL jest przewlekły komponent psychologiczny, wynikający z życia z chorobą o nieprzewidywalnym przebiegu oraz stałym ryzyku nawrotu. Utrzymująca się niepewność co do przyszłości, poczucie braku kontroli nad chorobą oraz ograniczone perspektywy długotrwałej remisji utrudniają chorym adaptację do

choroby i sprzyjają rozwojowi zaburzeń lękowych oraz depresyjnych. W badaniach prowadzonych u chorych z nowo rozpoznanym indolentnym chłoniakiem nieziarniczym wykazano klinicznie istotny lęk u 27,1% chorych oraz objawy zespołu stresu pourazowego u 14,6% chorych na etapie rozpoznania choroby. Jako główne czynniki przyczyniające się do obciążenia psychicznego wskazywano nieuleczalny charakter choroby, nieokreślony czas jej trwania, niepewność rokowania oraz brak poczucia sprawczości i kontroli nad przebiegiem choroby. Z perspektywy chorego strategia aktywnej obserwacji (ang. *watch-and-wait*) może stanowić dodatkowy czynnik stresogenny. Mimo, że w wybranych sytuacjach jest ona uznawana za klinicznie uzasadnioną i niewpływającą negatywnie na wyniki leczenia, bywa odbierana przez chorych jako brak aktywnego leczenia, co może nasilać poczucie bezradności oraz lęk przed progresją choroby, pogłębiając obciążenie psychologiczne związane z R/R FL [Fedele 2025, Newcomb 2024].

Choroba wpływa istotnie również na funkcjonowanie społeczne i zawodowe, zarówno chorych, jak i ich opiekunów. Przewlekły, nawrotowo-remisyjny charakter R/R FL wiąże się z długotrwałym oddziaływaniem na styl życia, zdolność do utrzymania aktywności zawodowej oraz stabilność finansową. Znaczna część chorych doświadcza istotnego obciążenia finansowego związanego z chorobą, obejmującego m.in. utratę produktywności zawodowej, dodatkowe koszty leczenia i opieki oraz uszczuplenia oszczędności. U wielu chorych moment rozpoznania choroby lub rozpoczęcia leczenia, szczególnie u osób w wieku przedemerytalnym, staje się czynnikiem inicjującym lub przyspieszającym decyzję o przejściu na emeryturę, natomiast u młodszych chorych choroba i jej leczenie mogą istotnie ograniczać możliwość stałego uczestnictwa w rynku pracy, zagrażając długoterminowej stabilności finansowej. Równocześnie opiekunowie chorych często doświadczają „przeorganizowania życia", obejmującego ograniczenie aktywności społecznej, izolację oraz przewlekłe obciążenie emocjonalne wynikające z nieprzewidywalnego przebiegu choroby, stałej gotowości na jej nawrót oraz długotrwałego zaangażowania w opiekę nad chorym [Cormana 2023, Fedele 2025, Ouchveridze 2022].

Pogorszenie jakości życia wraz z nawrotami i kolejnymi liniami leczenia

Dostępne dane wskazują, że jakość życia chorych na FL jest istotnie gorsza w przypadku choroby nawrotowej w porównaniu z populacją chorych nowo rozpoznanych. Progresja choroby ogranicza możliwość funkcjonowania z FL, a wraz z niepowodzeniem każdej kolejnej linii leczenia obserwuje się dalsze pogorszenie jakości życia. W badaniach porównujących różne stany zaawansowania FL wykazano klinicznie istotne różnice w wynikach jakości życia,

a także gorsze wyniki w zakresie lęku i depresji oraz produktywności pracy pomiędzy chorymi z aktywną chorobą nawrotową a chorymi z chorobą nowo rozpoznaną. Ponadto badania przekrojowe wskazują na stopniowe pogarszanie funkcjonowania, w tym sprawności fizycznej, pełnienia ról społecznych oraz funkcjonowania społecznego oraz na nasilenie objawów, takich jak zmęczenie, ból czy duszność, wraz z przechodzeniem do kolejnych linii leczenia (od 1. linii do ≥3. linii). W konsekwencji w populacji chorych z R/R FL istnieje istotna klinicznie potrzeba stosowania terapii, które opóźniają progresję choroby i umożliwiają dłuższe utrzymanie akceptowalnej jakości życia [Pettengell 2008, Johnson 2024].

Obciążenie ekonomiczne i systemowe

Po każdej nieskutecznej terapii postępowanie w R/R FL staje się coraz bardziej obciążające dla systemu ochrony zdrowia, a koszty opieki narasta wraz z kolejnymi liniami leczenia. Opóźnienie progresji choroby umożliwia dłuższe stosowanie mniej kosztownych form leczenia, co przekłada się na istotne korzyści z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia [Fowler 2020].

Analizy prowadzone w krajach europejskich wskazują, że głównymi składowymi kosztów bezpośrednich są hospitalizacje oraz farmakoterapia [Mounié 2020, Ferreri 2023]. Dane kanadyjskie pokazują, że w pierwszym roku po nawrocie ponad 50% chorych korzystało z oddziałów ratunkowych, a niemal 35% wymagało hospitalizacji, co odzwierciedla wysokie wykorzystanie zasobów w fazie nawrotu choroby i konieczności intensyfikacji leczenia [Kuruvilla 2023]. Z kolei analizy amerykańskie wykazały istotne koszty ponoszone na chorego na miesiąc już w 1. linii leczenia oraz utrzymywanie się znaczącego obciążenia kosztowego w 2. i 3. linii, przy czym koszty bezpośrednio związane z FL stanowiły istotną część (ok. 58%) całkowitych kosztów medycznych [Saunders 2023].

Postępowanie terapeutyczne w kolejnych liniach leczenia charakteryzuje się rosnącą złożonością, co wraz z częstymi zmianami schematów leczenia i obecnością schorzeń współistniejących, skutkuje większym zapotrzebowaniem na hospitalizacje oraz wzrostem kosztów opieki. Jednocześnie konieczność stosowania leczenia wspomagającego, obejmującego m.in. antybiotyki, leki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego oraz kortykosteroidy, prowadzi do dalszego wzrostu wykorzystania zasobów ochrony zdrowia [Ferreri 2023]. Rosnące wykorzystanie terapii wymagających znacznych nakładów organizacyjnych i finansowych (np. CAR-T) w 3L+ będzie wiązało się z dalszym wzrostem obciążenia systemowego [Bishop 2024, Di 2024, Fowler 2024].

Dostępność danych dotyczących kosztów pośrednich specyficznych dla R/R FL jest ograniczona, co stwarza ryzyko niedoszacowania rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego tej choroby. Jednocześnie wyniki badań prowadzonych w innych podtypach chłoniaków nieziarniczych wskazują na istotną utratę produktywności oraz wysokie koszty pośrednie, wynikające głównie z absencji chorobowej oraz czasowej i trwałej niezdolności do pracy. Przewlekły, nawrotowo-remisyjny przebieg chłoniaków indolentnych wiąże się ponadto z istotnym obciążeniem finansowym po stronie chorych i ich gospodarstw domowych, obejmującym m.in. ograniczenie lub utratę aktywności zawodowej oraz dodatkowe koszty pośrednie związane z procesem leczenia (np. dojazdy do ośrodków terapeutycznych) [Yang 2021, Ouchveridze 2022].

4.4.2. Niezaspokojona potrzeba medyczna

Nawrót u chorych na R/R FL jest niemal nieunikniony. U większości chorych konieczne jest stosowanie kilku linii leczenia, co uwypukla kluczową potrzebę terapii zdolnych do trwałego opóźnienia progresji choroby oraz wydłużenia czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii. W tym kontekście szczególnego znaczenia nabierają strategie terapeutyczne pozwalające na długotrwałe utrzymanie kontroli choroby, bez szybkiego wyczerpywania dostępnych opcji leczenia.

Jednocześnie R/R FL w większości przypadków pozostaje chorobą nieuleczalną, a skuteczność leczenia ulega systematycznemu pogorszeniu wraz z każdą kolejną nieudaną linią terapeutyczną. Skracanie czasu trwania odpowiedzi oraz obniżenie odsetków odpowiedzi prowadzą do coraz szybszego przechodzenia pomiędzy kolejnymi schematami leczenia, bez uzyskania trwałej kontroli choroby, co równocześnie zawęża realne możliwości terapeutyczne dostępne dla chorych w późniejszych etapach choroby.

Możliwości terapeutyczne w 2. linii leczenia R/R FL pozostają ograniczone. Od czasu wprowadzenia schematu R^2 oraz OBI w skojarzeniu z BEN nie pojawiły się nowe standardowe opcje leczenia, a dodatkowe ograniczenia stosowania OBI-BEN w Europie – do chorych z progresją w czasie 6 miesięcy od leczenia 1. linii – jeszcze bardziej zawężają dostępne strategie terapeutyczne. W konsekwencji znaczna część chorych w drugiej i kolejnych liniach leczenia pozostaje bez realnej możliwości wyboru terapii zapewniającej długotrwałą kontrolę choroby przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

W warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia dostęp do terapii ulega dalszemu zawężeniu ze względu na ograniczenia wynikające z kryteriów refundacji opcji terapeutycznych w R/R FL.

Zgodnie z obowiązującym Programem lekowym B.12.FM w 1. linii leczenia chorzy na FL mogą otrzymać OBI w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną), natomiast w przypadku 2. linii do leczenia OBI-BEN kwalifikowani są wyłącznie chorzy z brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie lub progresją w czasie leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab [PL B.12.FM 2025]. Potwierdzają to również wytyczne kliniczne *NCCN 2026* i *ESMO 2025*, w których wskazano, że schemat OBI-BEN nie jest zalecaną opcją w leczeniu 2. linii, jeżeli w ramach leczenia 1. linii stosowano BEN. W praktyce oznacza to, że chorzy leczeni w 1. linii w ramach PL B.12.FM w przypadku nawrotu/oporności choroby nie otrzymają leczenia OBI-BEN jako leczenia 2. linii, a jedyną opcją dla tych chorych pozostanie chemoimmunoterapia. Z kolei w ramach leczenia R/R FL w 3. i kolejnej linii wytyczne *NCCN 2026* i *ESMO 2025* zalecają terapie angażujące komórki T (epkorytamab, mosunetuzumab lub CAR-T), R^2 ± tafasytamab oraz inne terapie zaawansowane (tazemetostat lub zanubrutynib w skojarzeniu z obinutuzumabem). Spośród wymienionych opcji, w Polsce obecnie refundowane są wyłącznie mosunetuzumab oraz epkorytamab.

Biorąc pod uwagę powyższe główną niezaspokojoną potrzebą w R/R FL pozostaje terapia, która zapewni głębsze i trwalsze odpowiedzi, wydłuży czas bez progresji, utrzyma jakość życia oraz odsunie w czasie konieczność stosowania kolejnych, coraz bardziej obciążających terapii.

Podsumowanie

Chłoniak grudkowy, pomimo indolentnego charakteru i klasyfikacji jako choroba rzadka, wiąże się z istotnym wpływem na jakość życia chorych oraz koszty leczenia. Analiza dostępnych danych wskazuje na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, wynikającej z:

- **częstości występowania choroby** – pomimo zaklasyfikowania jako choroba rzadka, FL jest najczęściej występującym chłoniakiem indolentnym oraz drugim co do częstości podtypem chłoniaków nieziarniczych, natomiast dane dotyczące zapadalności sugerują trend wzrostowy;
- **charakter choroby** – w większości przypadków R/R FL pozostaje chorobą nieuleczalną, wymagającą stosowania wielu kolejnych linii leczenia. Nawrót choroby

jest częsty, a wśród chorych rozpoczynających leczenie drugiej linii znaczna część wymaga kolejnych terapii;

- **malejąca skuteczność kolejnych linii leczenia** – wraz z każdą nieudaną terapią obserwuje się pogorszenie przeżycia, obniżenie odsetków odpowiedzi oraz skrócenie czasu ich trwania, co prowadzi do coraz szybszego przechodzenia pomiędzy kolejnymi schematami leczenia;
- **ograniczone możliwości terapeutyczne w drugiej linii** – brak istotnych innowacji terapeutycznych od czasu wprowadzenia schematu R^2 oraz OBI-BEN, dodatkowo ograniczanego w Europie, w tym w Polsce, kryteriami refundacyjnymi;
- **znaczący wpływ na jakość życia chorych** – przewlekła niepewność, lęk przed nawrotem oraz nasilony objawowy przebieg R/R FL prowadzą do istotnego pogorszenia jakości życia, nasilają objawy depresji i zaburzeń lękowych oraz ograniczają codzienne funkcjonowanie;
- **zwiększające obciążenie związane z nawrotami** – każdy kolejny nawrót i niepowodzenie leczenia dodatkowo zmniejszają zdolność chorych do adaptacji do choroby i utrzymania stabilnego funkcjonowania;
- **narastające obciążenie systemu ochrony zdrowia** – koszty leczenia FL rosną wraz z kolejnymi liniami terapii, a zastosowanie nowoczesnych, wysokokosztowych technologii w późnych liniach dodatkowo zwiększa presję finansową na system.

Ponieważ celem terapii R/R FL jest przedłużenie remisji przy zachowaniu jakości życia chorych oraz biorąc pod uwagę brak wielu alternatyw w obecnym krajobrazie terapeutycznym dla opcji stosowanych w ramach 2. linii leczenia, produkt leczniczy Minjuvi® stanowi obiecującą interwencję w analizowanej populacji chorych [Sehn 2025].

Produkt leczniczy Minjuvi® (tafasytamab) w połączeniu z R^2 może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę wśród chorych na R/R FL, ponieważ:

- połączenie TAFA ze schematem R^2 to pierwszy i jedyny schemat oferujący podwójne ukierunkowanie na CD19 i CD20, wprowadzający potrzebną innowację w leczeniu FL w 2. linii;
- dodanie TAFA do schematu R^2 istotnie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby, umożliwiając chorym dłuższe funkcjonowanie bez progresji przy jednoczesnym zachowaniu jakości życia;

- zapewniając głębsze i trwalsze odpowiedzi w porównaniu ze schematem R^2, połączenie TAFA z R^2 stwarza możliwość odroczenia konieczności stosowania kolejnych, coraz bardziej obciążających linii leczenia;
- dodanie TAFA do schematu R^2 zapewnia spójne opóźnienie progresji choroby w różnych podgrupach chorych, w tym u chorych o niekorzystnych czynnikach rokowniczych;
- pomimo istotnej poprawy skuteczności klinicznej, dodanie TAFA do schematu R^2 nie wiąże się z pogorszeniem tolerancji leczenia [Sehn 2024, Cheson 2021].

5. Interwencja – tafasytamab

Produkt leczniczy Minjuvi® (tafasytamab) 26 sierpnia 2021 roku po raz pierwszy uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Zarejestrowane wskazanie dotyczyło stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Następnie, w dniu 15.12.2025 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o leczenie w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka grudkowego (stopnia 1–3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego.

Produkt leczniczy Minjuvi® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jest to humanizowane, swoiste wobec antygenu CD19 przeciwciało monoklonalne podklasy immunoglobulin G (IgG), wytwarzane w komórkach ssaczych (jajnika chomika chińskiego) z wykorzystaniem technologii rekombinacji kwasu deoksyrybonukelinowego (DNA). Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Incyte Biosciences Distribution B.V.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 13.
Charakterystyka produktu leczniczego Minjuvi®

Kod ATC[10]	Kod ATC: L01FX12 Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Status leku sierocego	TAK Zgodnie z decyzją EMA EU/3/25/3027 Tafasytamab otrzymał status leku sierocego 26 lutego 2025 r. dla wskazania: leczenie chłoniaka grudkowego.
Postać farmaceutyczna	Biały do lekko żółtego liofilizowany proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).
Działanie leku	Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez:

[10] klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	• zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoksyczności, limfocyty Tγδ i fagocyty; • bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę). Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt Minjuvi® jest wskazany do stosowania: • w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka grudkowego (stadium 1-3a) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego; • w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu chorych dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarniczego rozlanego z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Dawkowanie w chłoniaku grudkowym po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego Zalecana dawka to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylnej według następującego schematu: • w cyklu 1. do 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu; • od cyklu 4. do 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. Każdy cykl trwa 28 dni. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu to 375 mg/m^2 pc. podawana w infuzji dożylnej zgodnie z poniższym schematem: • cykl 1.: w dniach 1., 8., 15. i 22.; • cykle od 2. do 5.: w dniu 1. każdego cyklu. Każdy cykl ma 28 dni. Chorzy powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej 20 mg na dobę w dniach od 1 do 21 każdego 28-dniowego cyklu. Dawkę początkową i kolejne dawki można dostosować zgodnie z ChPL lenalidomidu. Produkt leczniczy Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem i rytuksymabem jest podawany maksymalnie przez dwanaście cykli w przypadku produktu leczniczego Minjuvi® i lenalidomidu oraz maksymalnie przez pięć cykli w przypadku rytuksymabu. Leczenie rytuksymabem należy zakończyć po pięciu cyklach leczenia skojarzonego. Chorzy powinni nadal otrzymywać infuzje produktu leczniczego Minjuvi® w skojarzeniu z lenalidomidem przyjmowanym doustnie maksymalnie do dwunastego cyklu. Leczenie tafasytamabem i lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie dwunastu cyklach. Sposób podawania Produkt leczniczy Minjuvi® jest przeznaczony do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu. W przypadku pierwszej infuzji w cyklu 1. szybkość podawania infuzji dożylnej powinna wynosić 70 ml/godz. przez pierwsze 30 minut. Następnie należy zwiększyć szybkość, aby zakończyć podawanie pierwszej infuzji w czasie 2,5 godz. Wszystkie kolejne infuzje należy podawać w czasie 1,5 do 2 godz. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zalecane modyfikacje dawki. Produktu leczniczego Minjuvi® nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tego samego drenu do infuzji. Produktu leczniczego Minjuvi® nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Premedykacja

	W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do 2 godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. W przypadku chorych, u których podczas pierwszych 3 infuzji nie występowały reakcje związane z infuzją, premedykacja przed podaniem kolejnych infuzji jest nieobowiązkowa. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) i/lub glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon). Jeśli u chorego wystąpi reakcja związana z infuzją stopnia 1–3, przed podaniem kolejnych infuzji tafasytamabu należy zastosować premedykację.
Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana	Program lekowy B.12.FM: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), część I: Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82)
Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii	Produkt leczniczy Minjuvi® musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu chorych z nowotworami. Przed podaniem infuzji dożylnej produkt Minjuvi® należy odtworzyć i rozcieńczyć. Podczas rekonstytucji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną. Roztwór przed rozcieńczeniem oraz gotowy roztwór do infuzji nie należy zamrażać. Roztworu nie należy wstrząsać.
Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi	Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia w czasie 24 godzin po podaniu infuzji objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, wysypki albo problemów z oddychaniem, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Chorym należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia. Należy zalecić chorym, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Nie zaleca się stosowania tafasytamabu w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Brak danych dotyczących stosowania tafasytamabu u kobiet karmiących piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Kobietom należy zalecić, aby nie karmiły piersią w trakcie leczenia tafasytamabem i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki tafasytamabu. Produkt Minjuvi® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U chorych przyjmujących tafasytamab zgłaszano jednak zmęczenie i należy wziąć to pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów czy obsługiwania maszyn. Działania niepożądane tafasytamabu występujące bardzo często (≥1/10) obejmują: zakażenia bakteryjne i wirusowe (ICD-10: A49.9/B34.9), zapalenie płuc (ICD-10: J18.9), neutropenia (ICD-10: D70), małopłytkowość (ICD-10: D69.5), niedokrwistość (ICD-10: D64.9), ból głowy (ICD-10: R51), biegunka (ICD-10: K59.1), zaparcia (ICD-10: K59.0), ból brzucha (ICD-10: R10.4), wysypka (ICD-10: R21), świąd (ICD-10: L29), astenia (ICD-10: R53.1), reakcja związana z infuzją (ICD-10: T80), gorączka (ICD-10: R50.9).
Niezbędne monitorowanie stosowania technologii	Produkt leczniczy Minjuvi® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.

	Produkt leczniczy Minjuvi® 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. W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Mogą występować reakcje związane z infuzją, przy czym ich występowanie zgłaszano częściej podczas pierwszej infuzji. Chorych należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi. W trakcie leczenia tafasytamabem zgłaszano neutropenię, w tym gorączkę neutropeniczną. Chorego należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie. Chorzy ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia, w związku z czym należy odpowiednio ich monitorować. Chorych należy monitorować w zakresie nowych neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych lub ich nasilenia, które mogą wskazywać na postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię. W trakcie leczenia tafasytamabem chorych należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza. W przypadku narażenia na tafasytamab w okresie ciąży należy monitorować noworodki pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i należy odroczyć szczepienia przy użyciu szczepionek zawierających żywe wirusy do momentu, w którym liczba limfocytów B u niemowlęcia powróci do wartości prawidłowej.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Produkt leczniczy Minjuvi® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu Lekowego B.12.FM: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w ramach części IIA: Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Minjuvi®, Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ, EMA 2025*

5.1. Rekomendacje dotyczące finansowania interwencji badanej

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – https://awttc.nhs.wales/;
- CDA-AMC (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.cda-amc.ca/;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.has-sante.fr/;
- NICE (*agencja oceny technologii medycznych* w Wielkiej Brytanii) – https://www.nice.org.uk/;

- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/home.html;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – https://www.scottishmedicines.org.uk/;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – https://www.g-ba.de/;
- ZIN (holenderska agencja oceny technologii medycznych – https://www.zorginstituutnederland.nl/;
- NCPE (irlandzka agencja oceny technologii medycznych) – https://www.ncpe.ie/.

Pierwotne wyszukanie przeprowadzono dnia 19.02.2026 r. W związku z prośbą o aktualizację zawartą w piśmie OTOW.4131.5.2026 dnia 3 lipca 2026 r. w dniu 10.07.2026 r. ponownie przeszukano strony agencji medycznych.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu. Terapia była natomiast poddana ocenie AOTMiT w innym wskazaniu, tj. w leczeniu chorych na DLBC. Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) w ramach programu lekowego B.12.FM. *Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)*, część II.A.: *Leczenie chorych na chłoniaki z dużych komórek B* [RP 2025].

Odnaleziono natomiast 5 rekomendacji finansowych wydanych przez zagraniczne agencje NICE, CDA-AMC, G-BA, SMC oraz PBAC [NICE 2026, CDA-AMC 2026, G-BA 2026, SMC 2026 oraz PBAC 2026].

Agencja G-BA oceniła stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Minjuvi® jako pozytywny. Uznała, że ze względu na status leku sierocego, TAFA zapewnia dodatkową korzyść terapeutyczną o nieokreślonej wielkości [G-BA 2026].

Z kolei PBAC oraz CDA-AMC wydały odpowiednio pozytywną i pozytywną warunkową rekomendację dotyczącą finansowania produktu Minjuvi® w leczeniu R/R FL. Oba organy podkreśliły przewagę skuteczności schematu TAFA-R^2 nad schematem R^2 wykazaną w badaniu *inMIND* [CDA-AMC 2026, PBAC 2026]. Jednocześnie PBAC uznał, że korzyści kliniczne przedstawione przez podmiot odpowiedzialny na potrzeby uzasadnienia proponowanej ceny, w szczególności w zakresie wpływu terapii na przeżycie całkowite, zostały oszacowane zbyt optymistycznie [PBAC 2026]. Natomiast CDA-AMC wydała rekomendację warunkową, uzależniając finansowanie od obniżenia ceny produktu w celu poprawy jego opłacalności kosztowe [CDA-AMC 2026].

Komitet NICE wydał z kolei negatywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu Minjuvi® u dorosłych chorych na R/R FL leczonych co najmniej 2 liniami leczenia. Uznano, że pomimo wykazania korzyści w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby, brakowało wiarygodnych dowodów wskazujących na wydłużenie przeżycia całkowitego. Dodatkowo istotne niepewności dotyczące porównań z innymi terapiami oraz opłacalności kosztowej uniemożliwiły potwierdzenie wartości klinicznej i ekonomicznej tej terapii [NICE 2026]. Należy podkreślić, że przedstawiona rekomendacja ma charakter wstępny i może zostać zmodyfikowana na etapie finalizacji dokumentu, w szczególności w wyniku dalszych uzgodnień lub uwag zgłoszonych w toku prac. Przedstawioną rekomendację zamieszczono wyłącznie w celach poglądowych. Ostateczne stanowisko zostanie określone w oficjalnie opublikowanej wersji rekomendacji.

Odnaleziono również negatywną rekomendację wydaną przez SMC. Należy jednak zauważyć, że rekomendacja ta była spowodowana wyłącznie brakiem przedłożenia wniosku dotyczącego oceny produktu Minjuvi® przez podmiot odpowiedzialny [SMC 2026].

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odnalezionych dokumentów.

Tabela 14.
Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) we wskazaniu R/R FL

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
CDA-AMC 2026	Pozytywna warunkowa	Komitet CDA-AMC jednogłośnie zarekomendował finansowanie terapii TAFA-R^2 u dorosłych chorych z R/R FL stopnia 1-3a, pod warunkiem obniżenia ceny. Na podstawie dostępnych danych klinicznych komitet uznał, że TAFA-R^2 zapewnia akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z samym schematem R^2 u chorych z R/R FL stopnia 1-3a. Ponieważ TAFA jest stosowany jako leczenie dodane do schematu R^2 w drugiej i kolejnych liniach terapii, akceptowalna wartość kliniczna oznacza w tym przypadku dodatkową korzyść terapeutyczną względem samego R^2. Podstawę rekomendacji stanowiły wyniki trwającego badania klinicznego III fazy *inMIND* – randomizowanego, podwójnie zaślepionego wieloośrodkowego badania kontrolowanego placebo. W badaniu wykazano, że stosowanie TAFA-R^2 wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną w zakresie PFS w porównaniu z R^2. Równocześnie organizacje zrzeszające chorych, przedstawiciele środowiska klinicznego oraz eksperci współpracujący z CDA-AMC wskazywali na utrzymującą się niezaspokojona potrzebę w zakresie skutecznych terapii niewymagających chemioterapii, dobrze tolerowanych przez chorych oraz możliwych do stosowania w warunkach ambulatoryjnych. Podkreślano również potrzebę zwiększenia liczby dostępnych opcji terapeutycznych dla chorych na FL.

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		W ocenie komitetu CDA-AMC terapia TAFA-R^2 odpowiada na część tych potrzeb, oferując skuteczną opcję leczenia bez chemioterapii, możliwą do zastosowania w praktyce ambulatoryjnej.
G-BA 2026	Pozytywna	TAFA jest wskazany do stosowania u dorosłych chorych z R/R FL stopnia 1-3a po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego. TAFA został dopuszczony do stosowania jako lek sierocy. W związku z tym niemiecki komitet G-BA uznał, że dodatkowa korzyść terapeutyczna została wykazana już na podstawie samego faktu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W ocenie G-BA terapia TAFA-R^2 wiąże się z dodatkową korzyścią terapeutyczną o nieokreślonej wielkości w porównaniu z terapią R^2 u chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia ogólnoustrojowego. Wielkości tej korzyści nie można jednak ilościowo oszacować ze względu na ograniczenia dostępnych danych naukowych. Produkt leczniczy Minjuvi® został dopuszczony do obrotu na specjalnych warunkach. Oznacza to, że oczekiwane jest przedstawienie dodatkowych danych potwierdzających korzyści wynikające z jego stosowania. EMA będzie dokonywać oceny nowych informacje dotyczących tego produktu co najmniej raz w roku.
PBAC 2025	Pozytywna	PBAC rekomenduje umieszczenia na liście leków refundowanych tafasytamabu w skojarzeniu z R^2 w leczeniu FL, który uległ progresji lub jest oporny na wcześniejsze leczenie. W listopadzie 2025 r. PBAC skłaniał się ku rekomendacji umieszczenia TAFA na liście, jednak odroczył decyzję, ze względu na brak opinii delegata australijskiego urzędu regulacyjnego. Komitet PBAC uwzględnił stanowiska pracowników ochrony zdrowia i organizacje, które wskazywały na niezaspokojone potrzeby chorych na FL, w szczególności tych, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych lub nie mają dostępu do tej terapii. Mimo braku bezpośrednich badań porównawczych, komitet PBAC uznał wtedy, że terapia TAFA-R^2 jest skuteczniejsza niż standardowa terapia stosowana w australijskiej praktyce klinicznej (chemioterapia oparta na rytuksymabie) w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie PBAC wyraził obawy, że korzyści obserwowane w badaniu klinicznym mogą nie zostać w pełni osiągnięte w warunkach australijskiego systemu ochrony zdrowia. Ponadto badania kliniczne przedstawione we wniosku były prowadzone przez stosunkowo krótki okres, co nie pozwalało na ocenę wpływu tafasytamabu na całkowite przeżycie. Komitet PBAC odnotował również, że chorzy otrzymujący tafasytamab w badaniach klinicznych doświadczali wyższej częstości zdarzeń niepożądanych w porównaniu z chemioterapią opartą na rytuksymabie. Komitet PBAC uznał, że korzyści deklarowane przez sponsora w celu uzasadnienia proponowanej ceny były zbyt optymistyczne, w szczególności w odniesieniu do szacowanego wpływu na całkowite przeżycie. Zdaniem PBAC cena byłaby uzasadniona po jej obniżeniu, tak aby odzwierciedlała bardziej realistyczne oszacowania korzyści. PBAC uznał również, że koszt dla rządu został przeszacowany i wskazał na konieczność wprowadzenia korekt w celu dokładniejszego oszacowania wydatków. Dodatkowo PBAC stwierdził, że konieczne jest zastosowanie mechanizmu podziału ryzyka w celu ograniczenia pozostałej niepewności dotyczącej przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia. Ponadto wskazał, że TAFA

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Uzasadnienie
		stosowany w skojarzeniu z R^2 wymagałby objęcia finansowaniem lenalidomidu w ramach odpowiedniego programu, aby umożliwić jego stosowanie w skojarzeniu z TAFA.
NICE 2026	Negatywna	NICE nie rekomenduje finansowania schematu TAFA-R^2 w leczeniu dorosłych chorych z R/R FL (stopnia 1-3a) po co najmniej 1 linii leczenia ogólnoustrojowego. Dowody z badań klinicznych wskazują, że w porównaniu z samym leczeniem R^2, terapia skojarzona TAFA-R^2 wydłuża czas do zaostrzenia choroby. Nie jest jednak jasne, czy zwiększa ona również całkowity czas przeżycia chorych. Nie przeprowadzono bezpośrednich badań klinicznych porównujących terapię TAFA-R^2 z leczeniem EPKO, OBI-BEN, ani z kombinacjami chemioterapii i terapii opartych na rytuksymabie. Dostępne są jedynie porównania pośrednie, jednak ich wyniki są zbyt niepewne, aby można było je wykorzystać. W modelu ekonomicznym występują istotne niepewności, ponieważ nie wiadomo, które podejście najlepiej odzwierciedla różnice w długości przeżycia chorych leczonych poszczególnymi terapiami. Niepewności te są dodatkowo zwiększone przez założenia dotyczące długoterminowej skuteczności leczenia. W związku z powyższym komitet NICE uznał, że nie jest możliwe wiarygodne określenie najbardziej prawdopodobnych wskaźników opłacalności kosztowej terapii TAFA-R^2.
SMC 2026	Negatywna	W związku z brakiem zgłoszenia ze strony podmiotu posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, produkt leczniczy Minjuvi® nie został zarekomendowany przez SMC do stosowania w ocenianym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył do SMC wniosku dotyczącego oceny produktu Minjuvi® w tym wskazaniu. W konsekwencji SMC nie mogło przeprowadzić oceny i wydać pozytywnej rekomendacji dotyczącej jego stosowania w Szkocji.

6. Wybór komparatora

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] raz 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.

Wiele spośród terapii zalecanych przez wytyczne kliniczne nie jest obecnie refundowana w leczeniu R/R FL po ≥1. linii leczenia ogólnoustrojowego. Terapie nieobjęte finansowaniem ze środków publicznych (OBI-CHOP, OBI-CVP, OBI-L, L, CAR-T, OBI-ZAN, LON-R, idelalizyb, tazemetostat, copanlizyb, duwelizyb) nie stanowią komparatora dla TAFA-R[2].

W R/R FL terapia konsolidująca, obejmująca przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz radioterapię, nie stanowi samodzielnej opcji terapeutycznej, lecz służy utrwaleniu już osiągniętej remisji za pomocą terapii farmakologicznej. Ponadto terapie te można zastosować u wybranych chorych (np. po niepowodzeniu mobilizacji oraz z utrzymującym się zajęciem szpiku kostnego). Tafasytamab jest natomiast stosowany jako leczenie systemowe, niezależnie od kwalifikacji do procedur konsolidujących i jest podawany w celu uzyskania odpowiedzi, a nie jej utrwalenia. Z uwagi na odmienny moment zastosowania, cel kliniczny, mechanizm działania oraz populację docelową, terapia konsolidująca w postaci przeszczepienia lub radioterapii nie spełnia kryteriów właściwego komparatora dla TAFA-R[2].

Na uwagę zasługuje fakt, iż w polskiej praktyce klinicznej w 2. linii leczenia chorych z R/R FL realnie stosowane są niemal wyłącznie schematy oparte o RTX. Ograniczenia refundacyjne oraz zawężenie wskazań dla OBI-BEN (brak możliwości zastosowania w 2. linii u chorych wcześniej leczonych OBI w 1. linii oraz wystąpienie progresji w czasie 6 miesięcy od leczenia

I linii) prowadzą do istotnego zawężenia dostępnych opcji terapeutycznych. W efekcie w 2. linii leczenia ok. 98% chorych otrzymuje terapie oparte o RTX, przy czym opcję preferowaną stanowi R^2, a pozostałe schematy obejmują R-CHOP, R-BEN, R-CVP i monoterapię RTX.

Od 3. linii leczenia, niezależnie od wcześniejszej ścieżki terapeutycznej, u 80-100% chorych stosowane są terapie MOS lub EPKO. Pozostali chorzy mogą otrzymać – w zależności od uprzednio zastosowanego leczenia – przede wszystkim OBI-BEN lub kolejny schemat oparty o RTX.

Od lipca 2026 r., zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia, do refundacji w ramach części V programu lekowego B.12.FM włączono lizokabtagen maraleucelu w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego (R/R FL) po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego. Należy jednak podkreślić, że finansowanie tej terapii ograniczono wyłącznie do chorych z R/R FL w stopniu 3B, w związku z czym refundacja nie obejmuje populacji wnioskowanej, a tym samym lizokabtagen maraleucelu nie stanowi komparatora dla TAFA-R^2.

Podsumowując, w 2. linii leczenia podstawowym komparatorem pozostają schematy oparte o RTX (ze szczególnym uwzględnieniem R^2) oraz – w ograniczonej populacji – OBI-BEN, natomiast w 3. i kolejnych liniach właściwymi punktami odniesienia są przede wszystkim MOS i EPKO.

W poniższej tabeli zestawiono wszystkie opcje terapeutyczne rozważane w procesie wyboru komparatora TAFA-R^2 w populacji docelowej obejmującej dorosłych chorych z R/R FL.

Tabela 15.
Proces selekcji komparatora w populacji chorych na R/R FL w ≥2. linia leczenia

Zalecane opcje/schematy terapeutyczne		Finansowanie w populacji docelowej (2L+ R/R FL)	Opcja wskazana jako komparator przez ekspertów	Wybrany komparator dla TAFA-R^2
2L+ (OBI w skojarzeniu z chemioterapią)	OBI+BEN	TAK	TAK	**TAK (2L+)**
	OBI-CHOP	NIE (tylko 1L)	NIE	**NIE**
	OBI-CVP	NIE (tylko 1L)	NIE	**NIE**
	OBI-L	NIE	NIE	**NIE**
2L+ (terapie oparte o rytuksymab)	R^2	TAK	TAK	**TAK (2L+)**
	R-BEN	TAK	TAK	**TAK (2L+)**
	R-CHOP	TAK	TAK	**TAK (2L+)**
	R-CVP	TAK	TAK	**TAK (2L+)**

Zalecane opcje/schematy terapeutyczne		Finansowanie w populacji docelowej (2L+ R/R FL)	Opcja wskazana jako komparator przez ekspertów	Wybrany komparator dla TAFA-R²
	RTX monoterapia	TAK	TAK	**TAK (2L+)**
2L+ (terapie bez rytuksymabu)	L	NIE (tylko +R)	NIE	**NIE**
	Lizokabtagen maraleucel	NIE	NIE	**NIE**
3L+	EPKO	TAK	TAK	**TAK (3L+)**
	MOS	TAK	TAK	**TAK (3L+)**
	CAR-T*	NIE	NIE	**NIE**
	OBI-ZAN	NIE	NIE	**NIE**
	LON-R	NIE	NIE	**NIE**
	Idelalizyb	NIE	NIE	**NIE**
	Tazemetostat	NIE	NIE	**NIE**
	Copanlizyb	NIE	NIE	**NIE**
	Duwelizyb	NIE	NIE	**NIE**
Leczenie konsolidujące	HDT+ASCT	TAK	NIE	**NIE**
	Allo-HCT	TAK	NIE	**NIE**
	RT	TAK	NIE	**NIE**

Kolorem zielonym oznaczono opcje terapeutyczne stanowiące alternatywę dla TAFA-R² na danym etapie; kolorem różowym oznaczono opcje terapeutyczne, które wykluczono na etapie wyboru komparatora

*aksykabtagen cyloleucel, lizokabtagen maraleucel, tisagenlecleucel

Skróty: 1L – pierwsza linia leczenia, 2L+ - druga i kolejna linia leczenia, 3L+ - trzecia i kolejna linia leczenia, Allo-HCT – przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, ASCT – przeszczepienie autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, BEN – bendamustyna, CAR-T – terapia limfocytami T z chimerycznym receptorem antygenowym, CHOP – schemat doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon, CIT – chemoimmunoterapia, CVP – schemat cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon, EPKO – epkorytamab, HDT – chemioterapia wysokodawkowa, L – lenalidomid, LON – lonkastuksymab tezyryny, MOS – mosunetuzumab, OBI – obinutuzumab, R – rytuksymab, R/R FL – nawrotowy/oporny na leczenie chłoniak grudkowy, RT – radioterapia, ZAN – zanubrutynib

Na podstawie powyższych informacji stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla TAFA-R^2 w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są:

- <u>w ≥2. linii leczenia</u>:
  - obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną (OBI-BEN);
  - terapie oparte o rytuksymab (w 2L+), w tym:
    - rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem (R^2);
    - rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną (R-BEN);
    - rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon (R-CVP);
    - rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon (R-CHOP);
    - rytuksymab w monoterapii;
- <u>w ≥3. linii leczenia</u>:
  - epkorytamab w monoterapii;
  - mosunetuzumab w monoterapii.

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie i sposób podania poszczególnych leków, natomiast szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów przedstawiono w załączniku 9.1.

Tabela 16.
Schemat dawkowania komparatorów w leczeniu R/R FL

Schemat	Substancja	Dawka	Jednostka	Dawkowanie	Droga podania
OBI+BEN	Bendamustyna	90	mg/m^2	Dzień 1. i 2. przez 6 cykli (cykl 28-dniowy)	i.v.
	Obinutuzumab	1 000	mg	Dni 1., 8., 15. cyklu 1. i dzień 1. kolejnych cykli przez 6 cykli (cykl 28-dniowy) oraz dzień 1. co dwa cykle do 2 lat	i.v.
RTX+BEN	Bendamustyna	90	mg/m^2	Dni 1. i 2. przez 6 cykli (cykl 28-dniowy)	i.v.
	Rytuksymab	375	mg/m^2	Dzień 1. przez 6 cykli (cykl 28-dniowy) oraz dzień 1 co dwa cykle do 2 lat	i.v.
R-CVP	Cyklofosfamid	750	mg/m^2	Dzień 1. przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Winkrystyna	1,4	mg/m^2	Dzień 1. przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.

Schemat	Substancja	Dawka	Jednostka	Dawkowanie	Droga podania
	Prednisolon	40	mg/m^2	Dni 1.-5. przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	p.o.
	Rytuksymab	375	mg/m^2	Dzień 1. przez 8 cykli (cykl 21-dniowy) i w dniu 1. co 3 miesiące przez maksymalnie 2 lata	i.v.
R^2	Lenalidomid	20	mg	Dni 1.-21. przez 12 cykli (cykl 28-dniowy)	p.o.
	Rytuksymab	375	mg/m^2	Cykl 1: dni 1., 8., 15. i 22. oraz dzień 1. dla cykli od 2. do 5. (cykl 28-dniowy)	i.v.
MOS	Mosunetuzumab	1	mg	Dzień 1. cykl 1.	i.v.
		2	mg	Dzień 8. cykl 1	i.v.
		60	mg	Dzień 15. cykl 1	i.v.
		60	mg	Dzień 1. cykl 2	i.v.
		30	mg	Dzień 1. od 3. cyklu (cykle 21-dniowe)	i.v.
EPKO	Epkorytamab	0,16	mg	Dzień 1. cykl 1.	s.c.
		0,8	mg	Dzień 8. cykl 1	s.c.
		3	mg	Dzień 15. cykl 1	s.c.
		48	mg	Dzień 22. cykl 1	s.c.
		48	mg	Cykle 2.-3. dni 1., 8., 15., 22.	s.c.
		48	mg	Cykle 4.-9. dni 1,15	s.c.
		48	mg	Od 10. cyklu dzień 1. (cykle 28-dniowe)	s.c.
R-CHOP	Cyklofosfamid	750	mg/m^2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Doksorubicyna	50	mg/m^2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Winkrystyna	1,4	mg/m^2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	i.v.
	Prednisolon	100	mg	Dzień 1 do 5 przez 8 cykli (cykl 21-dniowy)	p.o.
	Rytuksymab	375	mg/m^2	Raz co 3 tygodnie przez 8 cykli (cykl 21-dniowy) i 1. dnia przez maksymalnie 2 lata	i.v.
RTX mono	Rytuksymab	375	mg/m^2	Cykl 1. dni 1., 8.,15. i 22. cykle 2.-5. dzień 1.	i.v.

i.v.- dożylnie, s.c. – podskórnie, p.o.- doustnie

7. Efekty zdrowotne i monitorowanie postępów choroby

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

Zgodnie z zaleceniami ESMO chorzy na FL po zastosowaniu leczenia ogólnoustrojowego powinni być poddawani badaniu fizykalnemu co 3 do 6 miesięcy przez 2 lata, a następnie co 6-12 miesięcy [ESMO 2025].

W przebiegu FL zaleca się także wykonywanie adekwatnych kontroli radiologicznych bądź innych badań co 6 miesięcy przez dwa lata, a następnie co roku, jeśli jest to wskazane klinicznie [ESMO 2025].

Zgodnie z wytycznymi PTOK z 2020 roku wskazuje się następujące częstości monitorowania chorych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź (CR) lub częściową odpowiedź (PR), przy leczeniu podtrzymującym oraz przy leczeniu konsolidującym lub podtrzymującym w drugiej lub kolejnej remisji:

- badanie podmiotowe, przedmiotowe i badania laboratoryjne powinny być wykonywane co 3 do 6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy istnieją wskazania kliniczne;

- badania TK należy wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co roku lub kiedy występują wskazania kliniczne.

Obecnie obowiązującymi kryteriami monitorowania odpowiedzi na leczenie NHL są kryteria z Lugano, ustanowione w 2014 roku. Ocena odpowiedzi odbywa się z zastosowaniem:

- PET-TK w zakresie odpowiedzi metabolicznej bądź
- TK w zakresie odpowiedzi radiologicznej [Cheson 2014, NCCN 2026].

Zgodnie z kryteriami Lugano możliwe jest osiągnięcie następujących klas odpowiedzi na leczenie:

- CR;
- PR;
- brak odpowiedzi (NR) lub stabilizacja choroby (SDi);
- progresja choroby (PD) [Cheson 2014, NCCN 2026].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria monitorowania skuteczności leczenia.

Tabela 17.
Ocena odpowiedzi na leczenie i chorych z chłoniakami według klasyfikacji z Lugano

Lokalizacja	Odpowiedź metaboliczna (badanie PET-TK)	Odpowiedź radiologiczna (badanie TK)
CR		
Węzły chłonne i miejsca poza układem limfatycznym	Wynik w 5PS wynoszący 1, 2 lub 3* punkty z masą resztkową lub bez niej.	Zmniejszenie węzłów chłonnych/zmian na węzłach chłonnych do ≤1,5 cm w najdłuższym przekroju zmian ORAZ Brak zmian w lokalizacjach pozalimfatycznych
Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne
Powiększenie narządów	n/d	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
Nowe zmiany	Nieobecne	Nieobecne
Szpik kostny	Brak dowodów na obecność zmian FDG-awidnych w szpiku kostnym	Morfologia szpiku w normie. Jeśli morfologia niejednoznaczna, bez cech zajęcia w badaniu cytometrii metodą IHC

Lokalizacja	Odpowiedź metaboliczna (badanie PET-TK)	Odpowiedź radiologiczna (badanie TK)
PR		
Węzły chłonne i miejsca poza układem limfatycznym	Wynik w 5PS wynoszący 4 lub 5 punktów ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym. Brak nowych zmian wskazujących na progresję. Powyższe kryteria w ocenie pośredniej wskazują na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Po zakończeniu leczenia powyższe kryteria mogą wskazywać na chorobę resztkową	Spełnienie każdego z poniższych kryteriów: • redukcja SPD o ≥50% dla maksymalnie 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; • w przypadku zmian zbyt małych, by zmierzyć je w TK, należy przyjąć, iż jej rozmiar to 5 mm×5 mm; • jeśli zmiana stała się niewidoczna, należy przyjąć, iż jej rozmiar to 0×0 mm; • należy przyjąć rzeczywiste wymiary dla węzłów o rozmiarze >5 mm×5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe
Zmiany niemierzalne	n/d	Nieobecne lub prawidłowe. Zmniejszone, ale nie zwiększone
Powiększenie narządów	n/d	Śledziona musi się zmniejszyć o >50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
Nowe zmiany	Nieobecne	Nieobecne
Szpik kostny	Resztkowy wychwyt większy względem wychwytu prawidłowego szpiku, ale zredukowany względem wychwytu wyjściowego (dopuszczana jest obecność rozlanego wychwytu odpowiadającego odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę (np. MRI, biopsja szpiku)	n/d
NR (odpowiedź metaboliczna) lub SDi (odpowiedź radiologiczna)		
Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Wynik w 5PS wynoszący 4 lub 5 punktów w ocenie częściowej lub po zakończeniu terapii, bez znaczących zmian wychwytu FDG względem wychwytu wyjściowego	Redukcja SPD o <50% dla maksymalnie 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych. Niespełnienie kryteriów choroby progresywnej
Zmiany niemierzalne	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
Powiększenie narządów	n/d	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej.
Nowe zmiany	Nieobecne	Nieobecne

Lokalizacja	Odpowiedź metaboliczna (badanie PET-TK)	Odpowiedź radiologiczna (badanie TK)
Szpik kostny	Bez zmian względem oceny wyjściowej	n/d
PD		
Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe. **Zmiany pozawęzłowe**	Wynik w 5PS wynoszący 4 lub 5 ze zwiększonym wychwytem względem wychwytu wyjściowego i/lub nowe, FDG-awidne ogniska, które odpowiadają chłoniakowym, w ocenie częściowej lub po zakończeniu leczenia	Konieczne spełnienie ≥1 z następujących kryteriów PPD: • pojedynczy węzeł chłonny/zmiana muszą być nieprawidłowe: ○ najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany chorobowej to >1,5 cm oraz ○ PPD zwiększyło się o ≥50% względem nadiru oraz ○ najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany chorobowej lub najkrótsza oś prostopadła do najdłuższego poprzecznego wymiaru zmiany chorobowej to 0,5 cm dla zmian ≤2 cm, lub o 1 cm dla zmian >2 cm; • jeśli wyjściowo odnotowano splenomegalię, to długość śledziony musiała się zwiększyć o >50% długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony; • jeśli wyjściowo nie odnotowano splenomegalii, to zwiększenie długości śledziony o ≥2 cm w porównaniu z wyjściową; • nowa lub nawracająca splenomegalia
Zmiany niemierzalne	Nieobecne	Nowe zmiany lub widoczna progresja obecnych wcześniej zmian niemierzalnych
Nowe zmiany	Nowe ogniska FDG-awidne, odpowiadające zmianom chłoniakowym, ale nie zmianom o innej etiologii (tj. zakażenie, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, można rozważyć wykonanie biopsji lub skanu zmiany	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł mierzący >1,5 cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa mierząca >1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana mierzy <1 cm w każdej osi, to musi być jednoznaczna i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej
Szpik kostny	Nowe lub nawracające ogniska FDG-awidne	Nowe lub nawracające zajęcie szpiku

Skróty: 5PS – pięciopunktowa skala oceny w pozytonowej tomografii emisyjnej; FDG – fluorodoksyglukoza; IHC – immunohistochemia; MRI – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; PPD – iloczyn najdłuższego poprzecznego wymiaru zmiany i wymiaru podłużnego zmiany; SPD – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian

*Wynik 3 u wielu chorych wiąże się z dobrym rokowaniem przy zastosowaniu standardowego leczenia, szczególnie gdy dotyczy badania częściowego. Niemniej jednak w badaniach klinicznych z wykorzystaniem PET, w których analizuje się możliwość deeskalacji terapii, zasadne może być uznanie wyniku 3 za odpowiedź niewystarczającą w celu uniknięcia ryzyka niedoleczenia

Zmiany mierzalne (dominujące):

Do analizy należy wybrać maksymalnie sześć największych zmian dominujących, obejmujących węzły chłonne, pakiety węzłowe oraz zmiany pozawęzłowe, które są wyraźnie mierzalne w dwóch

prostopadłych wymiarach. Preferowane jest, aby węzły chłonne pochodziły z różnych regionów anatomicznych i obejmowały, o ile to możliwe, okolice śródpiersia oraz przestrzeń zaotrzewnową. Zmiany pozawęzłowe obejmują lokalizacje w narządach miąższowych (np. wątroba, śledziona, nerki, płuca), zajęcie przewodu pokarmowego, zmiany skórne oraz zmiany stwierdzane w badaniu palpacyjnym.
Zmiany niemierzalne:
Za zmiany niemierzalne należy uznać wszystkie ogniska choroby, które nie zostały zakwalifikowane jako zmiany mierzalne lub dominujące. Są to węzły chłonne, zmiany na węzłach chłonnych oraz miejsca pozawęzłowe niespełniające kryteriów mierzalności, mimo że są uznawane za odbiegające od normy, jak również tzw. choroba możliwa do oceny jakościowej, czyli dotycząca lokalizacji podejrzanej o zajęcie nowotworowe, których nie można wiarygodnie ocenić ilościowo. Do tej grupy zalicza się m.in. wysięki opłucnowe, wodobrzusze, zmiany kostne, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, masy w jamie brzusznej oraz inne zmiany niepodlegające jednoznacznej weryfikacji i monitorowaniu metodami obrazowymi.
Pierścień Waldeyera oraz zmiany pozawęzłowe (np. w obrębie przewodu pokarmowego, wątroby lub szpiku kostnego): intensywność wychwytu FDG może przekraczać aktywność w śródpiersiu mimo uzyskania całkowitej odpowiedzi metabolicznej, jednak nie powinna przewyższać fizjologicznego wychwytu w otaczających prawidłowych tkankach (np. w przypadku reaktywnej aktywacji szpiku po chemioterapii lub zastosowaniu czynników wzrostowych linii mieloidalnej).
Pięciopunktowa skala (5PS):
1. Brak wychwytu
2. Wychwyt ≤śródpiersia
3. Wychwyt >śródpiersia ale ≤wątroby
4. Wychwyt umiarkowanie >wątroby
5. Wychwyt znacznie wyżej niż wątroba i/lub obecność nowych zmian

X. Nowe miejsca wychwytu, prawdopodobnie niezwiązane z chłoniakiem

Źródło: opracowanie własne na podstawie *NCCN 2026, Cheson 2014*

Często używanymi narzędziami do oceny jakości życia związanej z chorobą są kwestionariusze: EORTC-QLQ-30, FACT-Lym, and FACT-G. Narzędziami zwalidowanymi wśród chorych na chłoniaka są kwestionariusze FACT-G oraz FACT-Lym. Oba narzędzia uwzględniają kluczowe elementy oceny jakości życia, takie jak ocena funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, zmęczenia, bólu/dyskomfortu i funkcjonowania społecznego, oraz ogólną ocenę jakości życia. W kwestionariuszu FACT-Lym uwzględniono ponadto ocenę wpływu objawów chłoniaka na jakość życia chorych [Rosenthal 2022].

Monitorowanie postępów choroby zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.12.FM

Zgodnie z zapisami Programu Lekowego B.12.FM badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu w celu monitorowania skuteczności leczenia obejmują badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR). Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania chorego do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

7.2. Punkty końcowe

Ocena efektywności klinicznej terapii używanych w terapii chorób nowotworowych w badaniach klinicznych odbywa się w oparciu o 2 kluczowe rodzaje punktów końcowych:

- skoncentrowanych na stanie klinicznym chorych – punkty końcowe obejmujące m.in. ocenę przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) i jakości życia. Ocena w tym zakresie odzwierciedla korzyści kliniczne uzyskane przez chorego, wynikające z zastosowania interwencji badanej;
- zorientowanych na przebieg choroby nowotworowej – punkty końcowe obejmujące markery biologiczne, często biochemiczne bądź histologiczne, służące do oceny postępu choroby [Raport HTAR-HTAA 2022].

Przeżycie całkowite

Istotnym klinicznie punktem końcowym w chorobach nowotworowych jest przeżycie całkowite. Jest to preferowany w ocenie onkologicznej punkt końcowy, często uwzględniany w randomizowanych badaniach klinicznych [FDA 2018]. Ocena OS umożliwia szacowanie prawdopodobieństwa przeżycia bądź zgonu w danym okresie obserwacji. Przeżycie całkowite to punkt końcowy oceniany jako wysoce istotny klinicznie z punktu widzenia chorego oraz klinicysty [Raport HTAR-HTAA 2022].

Przeżycie całkowite jest obiektywnym i łatwym do stosowania wskaźnikiem. Należy jednak podkreślić, iż w celu uzyskania wiarygodnej oceny konieczne jest zaangażowanie licznych populacji chorych. Ponadto ocena tego parametru w badaniu jest bardzo czasochłonna oraz może być zaburzana przez procedurę *cross-over*, a zakończeniu udziału chorego w badaniu – przez stosowanie kolejnych linii leczenia [Raport HTAR-HTAA 2022, FDA 2018, Władysiuk 2014].

Przeżycie wolne od progresji choroby

Przeżycie wolne od progresji choroby najczęściej jest definiowane jako czas pomiędzy randomizacją a wystąpieniem złożonego punktu końcowego, obejmującego progresję choroby lub zgon. Definicja PFS może bazować na ocenie progresji zgodnej z kryteriami RECIST, która nie zawsze wpływa w sposób bezpośredni na stan zdrowia i samopoczucie chorego, dlatego może stanowić zastępczy punkt końcowy [Raport HTAR-HTAA 2022].

Pozostałe zastępcze wskaźniki skuteczności leczenia

Do często raportowanych w badaniach dot. chorób nowotworowych punktów końcowych należą także:

- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (suma odpowiedzi częściowej i całkowitej, zgodnie z kryteriami RECIST, ORR);
- wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR);
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) [FDA 2018, Raport HTAR-HTAA 2022].

Zastosowanie ww. punktów końcowych może ograniczyć wielkość próby w badaniach, często wymaga krótszego okresu obserwacji oraz umożliwia uwzględnienie obiektywnych związanych z chorobą onkologiczną [Władysiuk 2014].

Podsumowanie użyteczności zastępczych punktów końcowych

Obecnie większość badań eksperymentalnych w zakresie onkologii jest prowadzonych w celu pozyskania wyników zastępczych punktów końcowych, takich jak PFS, czas do progresji, czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia i całkowitego odsetka odpowiedzi. Rejestracje nowych leków coraz częściej odbywają się w oparciu o badania kliniczne, w których nie udało się wykazać istotnych statystycznie korzyści w analizie OS [Raport HTAR-HTAA 2022, FDA 2018, Władysiuk 2014].

Zgodnie wytycznymi dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w chorobach nowotworowych opublikowanymi przez EMA celem badań II fazy powinna być m.in. ocena prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie. Wskazano, iż w badaniach należy raportować ORR (zgodnie z międzynarodowymi standardami, tj. kryteriami RECIST czy WHO). Ponadto należy uwzględnić także wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi na leczenie, PFS, TTF oraz czasu przeżycia całkowitego [EMA 2017].

Podsumowując, zastępcze punkty końcowe, takie jak ORR, PFS czy TTF są wskazywane jako istotne klinicznie w populacji chorych onkologicznie, co w pełni uzasadnia wnioskowanie o skuteczności terapii przeciwnowotworowej na ich podstawie.

Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych

Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach analizy klinicznej dla tafasytamabu stosowanego w skojarzeniu z R^2 w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- punkty końcowe dotyczące przeżycia, takie jak przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite;
- punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie, takie jak odsetek odpowiedzi ogółem, poszczególne rodzaje odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, czas do następnej terapii;
- punkty końcowe dotyczące oceny jakości życia chorych;
- punkty końcowe dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji 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 Minjuvi®, wnioskowanego programu lekowego B.12.FM, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 18.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy (≥18 r.ż.) z rozpoznanym nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (R/R FL) stopnia 1-3a w stanie sprawności ECOG 0-2, po co najmniej jednej linii leczenia ogólnoustrojowego.[11]	Niezgodna z założonymi, w tym: • chorzy uprzednio nieleczeni; • chorzy na inny typ chłoniaka, np. DLBCL, MZL; • populacja pediatryczna.
Interwencja	**Minjuvi® (tafasytamab) stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem i lenalidomidem.** Dawkowanie zgodnie z ChPL Minjuvi® przez 12 cykli (każdy cykl trwa 28 dni): • tafasytamab w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylnej w cyklu 1. do 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu, od cyklu 4. do 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu. • rytuksymab – zalecana dawka wynosi 375 mg/m^2 pc.: w cyklu 1. – w dniach 1., 8., 15. i 22., od cyklu 2. do 5. – w dniu 1. każdego cyklu. • lenalidomid – zalecana dawka wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.	Inna niż wymieniona.

Komparatory	Interwencje stosowane w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego i finansowane ze środków publicznych w Polsce:
	• obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną;
	• terapie oparte o rytuksymab, w tym:
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu z lenalidomidem;
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu z bendamustyną;
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon;
	  ○ rytuksymab w skojarzeniu ze schematem cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon;
	  ○ rytuksymab w monoterapii;
	• mosunetuzumab w monoterapii;
		Niezgodny z założonymi.

[11] Zapisy dotyczące populacji zostały dostosowane do uzgodnionej wersji projektu programu lekowego B.12.FM, zgodnie z pismem Ministra Zdrowia. Zmiany mają charakter wyłącznie redakcyjny i nie powodują merytorycznej zmiany populacji określonej w schemacie PICOS.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	• epkorytamab w monoterapii; **Komentarz:** szczegóły dotyczące dawkowania poszczególnych terapii opisano w rozdziale 6.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: • przeżycie wolne od progresji (PFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie, w tym: ○ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR); ○ częstość występowania odpowiedzi całkowitej (CR), częściowej (PR), choroby stabilnej (SDi) i progresji choroby (PD); ○ czas trwania odpowiedzi (DoR); • czas do następnej terapii (TTNT); • jakość życia w oparciu o kwestionariusze: ○ EORTC QLQ-C30; ○ FACT-Lym; ○ EQ-5D-5L; • profil bezpieczeństwa.	Niezgodne z założonymi.
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Niezgodna z założonymi, w tym: • przeglądy niesystematyczne; • opisy i serie przypadków; • opracowania poglądowe; • badania *in vivo* i *in vitro*; • badania na zwierzętach; • listy edytorskie i komentarze.
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe. **Komentarz**: abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy i/lub dla dłuższego okresu obserwacji.	Niezgodne z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

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

Tabela 19.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	**Zadanie**	**Tak/Nie** wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie" konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 4.1 i 6

9. Załączniki

9.1. Charakterystyka komparatorów

Tabela 20.
Charakterystyka komparatorów

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Przeciwciała monoklonalne						
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 przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy IgG1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. Przeciwciało to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B, ale nie na	Wskazany m.in.: • w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu chorych z FL, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 mies. po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab,	Lek Gazyvaro® jest przeznaczony do podawania dożylnego. **Leczenie indukcyjne:** Produkt leczniczy Gazyvaro® należy podawać z bendamustyną w sześciu 28-dniowych cyklach Dawkowanie: Cykl 1. dzień 1., 8. i 15.: 1 000 mg; Cykle 2. do 6. lub 2. do 8.: dzień 1. – 1 000 mg. Bendamustyna jest podawana dożylnie	Zakażenie górnych dróg oddechowych (J06.9), zapalenie zatok (J01), zakażenie układu moczowego (N39.0), zapalenie płuc (J18.9), półpasiec (B02), zapalenie jamy nosowej i gardła (J00), neutropenia (D70), małopłytkowość (D69.5), niedokrwistość (D64.9), leukopenia (D72.8),	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 w 2. lub kolejnych liniach leczenia; B.79. Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek.	wystąpiła progresja choroby • w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych chorych z zaawansowanym FL	w dniu 1. i 2. wszystkich cykli (Cykle 1-6) w dawce 90 mg/m^2/dobę. CHOP i CVP według standardowych schematów **Leczenie podtrzymujące:** U chorych, u których uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie indukcyjne produktem leczniczym Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyna lub u chorych, u których choroba jest stabilna, powinno się kontynuować podawanie dawki 1 000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w monoterapii jako leczenie podtrzymujące raz na 2 miesiące przez 2 lata lub do wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego,	bezsenność (G47.0), ból głowy (R51), kaszel (R05), biegunka (K59.1), zaparcia (K59.0), łysienie (L63.0), świąd (L29), ból stawów (M25.5), ból pleców (M54.9), ból kończyn (M79.6), gorączka (R50.9), astenia (R53.1), zmęczenie (R53), reakcje związane z wlewem (T88.8)	limfocytową (ICD-10: C91.1). Poziom odpłatności: bezpłatnie.

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze).		
Rytuksymab (np. Riximyo®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami kod ATC: L01FA01	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 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	Wskazany m.in.: • w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego 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	Produkt Riximyo® jest przeznaczony do podania dożylnego. Przed każdym podaniem rytuksymabu należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy). <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/m^2 powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej	Zakażenia bakteryjne (A49.9), zakażenia wirusowe (B34.9), zapalenie oskrzeli (J20.9), neutropenia (D70), leukopenia (D72.8), neutropenia z gorączką (D70+R50.9), trombocytopenia (D69.6), działania niepożądane związane z wlewem (T88.8), obrzęk naczyniowo-ruchowy (T78.3), nudności (R11), świąd (L29), wysypka (R21), łysienie (L63.0), gorączka (R50.9), dreszcze (R68.8), osłabienie (R53), ból głowy (R51), obniżone stężenie IgG (D80.3)	Finansowany m.in. w ramach katalogu chemioterapii C.51. (m.in. następujące kody ICD-10: C82.0, C82.1, 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**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		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 antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.	drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.	niż 8 cykli. Rytuksymab powinien być podawany 1. 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/m^2 powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po		

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				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/m^2 powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnej raz		

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				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/m^2 powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie.		
Terapia angażująca komórki T – terapia przeciwciałami bispecyficznymi						
Mosunetuzumab (Lunsumio®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane	3 czerwca 2022 r. Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH	Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anty-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć	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	Zakażenie górnych dróg oddechowych (J06.9), neutropenia (D70), niedokrwistość (D64.9), trombocytopenia (D69.6), zespół uwalniania cytokin	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

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
z cytostatykami kod ATC: L01FX25		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.		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 (dzień 1.); • cykl 3. i kolejne – 30 mg (jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1., kolejne infuzje mogą być podawane w czasie 2 godzin). Produkt leczniczy Lunsumio® należy podawać przez 8 cykli, o ile u chorego nie	(D89.8), hipofosfatemia (E83.3), hipokaliemia (E87.6), ból głowy (R51), biegunka (K59.1), nudności (R11), wysypka (R21), świąd (L29), suchość skóry (L85.3), gorączka (R50.9), dreszcze (R68.8)	chłoniaka grudkowego przy stanie sprawności 0-1 według skali ECOG oraz wcześniejszym stosowaniu przeciwciała anty-CD20 i leku alkilującego lub lenalidomidu. Poziom odpłatności: bezpłatnie.

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				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.		
Epkorytamab (Tepkinly®) Grupa farmakoterapeutyczna:	22 września 2023 r.	Epkorytamab jest humanizowanym przeciwciałem bispecyficznym IgG1,	Wskazany m.in.: • w monoterapii u dorosłych chorych z nawrotowym lub	Produkt leczniczy Tepkinly® jest przeznaczony do podania podskórnego	Zakażenie wirusowe (B34.9), zapalenie płuc (J18.9), zakażenie	W ramach Programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Leki przeciwnowotworowe, inne przeciwciała monoklonalne oraz przeciwciała skoniugowane z cytostatykami, kod ATC: L01FX27	Podmiot odpowiedzialny: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	które wiąże się ze specyficznym zewnątrzkomórkowym epitopem CD20 na limfocytach B i z CD3 na limfocytach T. Aktywność epkorytamabu zależy od jednoczesnego zaangażowania komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CD20 i endogennych limfocytów T wykazujących ekspresję CD3 przez epkorytamab, który indukuje specyficzną aktywację limfocytów T i zabijanie komórek wykazujących ekspresję CD20 za pośrednictwem limfocytów T. Region Fc epkorytamabu jest wyciszony, aby zapobiec aktywacji efektorowych mechanizmów odpornościowych niezależnych od celu, takich jak cytotoksyczność komórkowa zależna od	opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej.	i należy go podawać wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym, najlepiej w dolną część brzucha lub udo. Przed podaniem epkorytamabu w cyklu 1. dostępna powinna być co najmniej 1 dawka tocilizumabu w celu zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Dawkowanie produktu leczniczego Tepkinly®: • cykl 1. (dawkowanie co tydzień): dzień 1.: 0,16 mg, dzień 8.: 0,8 mg, dzień 15.: 3 mg, dzień 22.: 48 mg; • cykle 2.-3. (dawkowanie co tydzień): dzień 1., 8., 15. 22.: 48 mg; • cykle 4.-9. (dawkowanie co 2 tyg.): dni 1., 15.: 48 mg;	górnych dróg oddechowych (J06.9), neutropenia (D70), niedokrwistość (D64.9), małopłytkowość (D69.5), limfopenia (D72.8), zespół uwalniania cytokin (D89.8), zmniejszony apetyt (F50), ból głowy (R51), biegunka (K59.1), ból brzucha (R10.4), nudności (R11), wysypka (R21), ból mięśniowo-szkieletowy (R29+M00-M99), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80), zmęczenie (R53), gorączka (R50.9), obrzęk (R60.0)	na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) w ramach 3. lub kolejnych linii leczenia dla chorych na chłoniaka grudkowego przy stanie sprawności 0-2 według skali ECOG oraz wcześniejszym stosowaniu przeciwciała anty-CD20 i leku alkilującego lub lenalidomidu. Poziom odpłatności: bezpłatnie.

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		przeciwciał, cytotoksyczność komórkowa zależna od dopełniacza i fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał.		• cykle 10.+ (dawkowanie co 4 tyg.): dzień1.: 48 mg		
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.	Wskazany 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).	Lenalidomide Accord® kapsułki twarde należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28 dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa	Zakażenie górnych dróg oddechowych (J06.9), reakcja typu „*tumour flare*” (b/d), neutropenia (D70), niedokrwistość (D64.9), trombocytopenia (D69.6), leukopenia (D72.8), limfopenia (D72.8), zmniejszone łaknienie (R63.0), hipokaliemia (E87.6), depresja (F32), bezsenność (G47.0), ból głowy (R51), zawroty głowy (R42), duszność (R06.0),	W ramach katalogu chemioterapii C.84.a, C.84.b., C.84.c., C.84.d. Poziom odpłatności: bezpłatnie

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				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.	kaszel (R05), ból brzucha (R10.4), biegunka (K59.1), zaparcie (K59.0), nudności (R11), wymioty (R11), niestrawność (K30), wysypka (R21), świąd (L29), kurcze mięśni (R25.2), ból pleców (M54.9), ból stawów (M25.5), gorączka (R50.9), zmęczenie (R53), astenia (R53.1), obrzęk obwodowy (R60.1), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (R74)	
Chemioterapeutyki						
Bendamustyna (np. Bendamustine Accord®) Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe,	05 listopada 2014 r. Podmiot odpowiedzialny: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe	Wskazany m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu – w monoterapii u chorych z progresją w czasie lub przed upływem 6 miesięcy od	Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 do 60 minut. Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 mg/m^2 powierzchni ciała	Zakażenia NOK (A48, B33), w tym zakażenia oportunistyczne (np. wirusem półpaśca, wirusem cytomegalii,	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**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01A A09		i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.	zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab	w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.	wirusem zapalenia wątroby typu B), leukopenia NOK (D72.81), trombocytopenia (D69.6), limfopenia (D72.8), ból głowy (R51), nudności (R11), wymioty (R11), zapalenie błon śluzowych (np. J00, J30, J31), osłabienie (R53), gorączka (R50.9), małe stężenie hemoglobiny (D50-D64), zwiększenie stężenia kreatyniny (R94.4), zwiększenie stężenia mocznika (R39)	
Cyklofosfamid (np. Endoxan®) Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe	01 września 1993 r. Podmiot odpowiedzialny:	Endoxan® jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega	Wskazany m.in. w leczeniu chłoniaków złośliwych, w tym chłoniaka nieziarniczego	Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego chorego. Podanie dożylne należy najlepiej	Zahamowanie czynności szpiku kostnego (D61), leukopenia (D72.8), neutropenia	W ramach katalogu chemioterapii C.13. (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**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
i immunomodulujące, kod ATC: L01AA01	Baxter Polska Sp. z o.o.	na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko.		przeprowadzać w postaci wlewu. Możliwe jest także podanie doustne w formie tabletek drażowanych.	(D70), immunosupresja (D89), nudności (R11), wymioty (R11), łysienie (L63.0), zapalenie pęcherza (N30), krwinkomocz (R31), gorączka (R50.9)	Poziom odpłatności: bezpłatnie
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 antracyklin.	Wskazany m.in. w leczeniu chłoniaków nieziarniczych	Doksorubicyny nie należy podawać dooponowo, domięśniowo, podskórnie lub w długotrwałej infuzji. <u>Dawkowanie w monoterapii:</u> Najczęściej zalecana dawka doksorubicyny w monoterapii wynosi 60 do 75 mg/m^2 pc. w infuzji dożylnej, podawana co trzy tygodnie. Alternatywnie można stosować ją dożylnie w dawce 20 mg/m^2 pc. przez trzy kolejne dni, raz na trzy tygodnie. Maksymalna dawka skumulowana: nie	Zakażenia (A48, B33), zahamowanie czynności szpiku kostnego (D61), leukopenia (D72.8), neutropenia (D70), niedokrwistość (D64.9), małopłytkowość (D69.5), niedotlenienie lub martwica tkanek (R02.0), gorączka neutropeniczna (D70+R50.9), zakrzepowe zapalenie żył (I80), nudności i (lub) wymioty (R11), zapalenie	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

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				należy przekraczać dawki 550 mg/m^2 pc. Leczenie skojarzone: Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.	błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych (np. J00, J30, J31), biegunka (K59.1), miejscowe działanie toksyczne (b/d), oddzielanie się paznokci od łożyska (L60.1), osutka (L27.0), rumień (R21), nadwrażliwość na światło (L56.8), łysienie (L63.0), gorączka (R50.9), osłabienie (R53), dreszcze (R68.8), bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (I50), nieprawidłowy zapis EKG (R94.3), nieprawidłowa aktywność aminotransferaz (R74),	

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
					zwiększenie masy ciała[12] (R63.5)	
Winkrystyna (Vincristine Teva®) Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego, kod ATC: L01CA02	05 listopada 2008 r. Podmiot odpowiedzialny: Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Siarczan winkrystyny jest solą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego (*Vinca rosea* Linn). Winkrystyna powoduje zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikrotubul, jak również poprzez pobudzanie depolimeryzacji istniejących mikrotubul.	Wskazany m.in. w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarniczych	Dooponowe podanie winkrystyny powoduje śmiertelną neurotoksyczność. Siarczan winkrystyny może być podawany dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 min. w ciągłym wlewie. Zazwyczaj stosowana dawka dla dorosłych to: 1,4 mg/m^2 (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień. Podczas stosowania w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowy	Łysienie (L63.0)	W ramach katalogu chemioterapii C.61. (m.in. kody ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9) Poziom odpłatności: bezpłatnie

[12] obserwowane u kobiet z wczesnym rakiem piersi otrzymujących leczenie wspomagające doksorubicyną w ramach badania NSABP B-15

Komparator, kod ATC	Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie*	Dawkowanie i sposób przyjmowania**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				mi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu.		
Inne terapie (wchodzące w skład schematów chemioterapeutycznych)						
Prednizolon (Encortolon®) Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteriody kod ATC: H02AB06	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 1972 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2013 r. Podmiot odpowiedzialny: Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Prednizolon jest syntetycznym glikokortykosteroidem 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. Powoduje zahamowanie lokalizacji makrofagów, zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie	Wskazany m.in. w leczeniu chorób nowotworowych (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 oczekiwanego działania należy stopniowo zmniejszać dawki do najmniejszej skutecznej dawki. Dorośli: zwykle od 5 mg do 60 mg na dobę, maksymalnie do 250 mg na dobę. Należy podawać w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić.	b/d (zgłaszane działania niepożądane występowały z nieznaną częstością)	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w wybranych wskazaniach pozarejestracyjnych Poziom odpłatności: ryczałt Poziom odpłatności: 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**	Najczęstsze działania niepożądane (kod ICD-10)^	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		przylegania leukocytów do endotelium kapilar. Prowadzi to do zahamowania migracji leukocytów i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy.				

Skróty: NOK – nieopisane w innej kategorii
Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich *Charakterystyk produktów leczniczych* i *Obwieszczenia MZ*
*jeśli dotyczy
**opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania
^wymieniono działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10)

10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja chłoniaka grudkowego 15

Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego.....15

Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano 16

Tabela 4. Cechy diagnostyczne dla chłoniaka grudkowego.....18

Tabela 5. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2 21

Tabela 6. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według indeksów FLIPI, FLIPI2 i PRIMA-PI.....22

Tabela 7. Liczba zachorowań i zgonów u osób w wieku ≥15 r.ż. z powodu chłoniaka grudkowego w latach 2010-2023 w Polsce.....23

Tabela 8. Lista uwzględnionych wytycznych klinicznych.....26

Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chłoniaka grudkowego 28

Tabela 10. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych w populacji docelowej.....37

Tabela 11. Podsumowanie kryteriów włączenia do Programu lekowego B.12.FM 42

Tabela 12. [redacted] 43

Tabela 13. Charakterystyka produktu leczniczego Minjuvi® 52

Tabela 14. Rekomendacje finansowe dla produktu leczniczego Minjuvi® (tafasytamab) we wskazaniu R/R FL 57

Tabela 15. Proces selekcji komparatora w populacji chorych na R/R FL w ≥2. linia leczenia 61

Tabela 16. Schemat dawkowania komparatorów w leczeniu R/R FL.....63

Tabela 17. Ocena odpowiedzi na leczenie i chorych z chłoniakami według klasyfikacji z Lugano 66

Tabela 18. Schemat PICOS 75

Tabela 19. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* 77

Tabela 20. Charakterystyka komparatorów 78

11. Spis rysunków

Rysunek 1. Trend czasowy liczby zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego u kobiet i mężczyzn w wieku ≥15 r. ż. w latach 1999-2023 w Polsce 24

12. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AAPC 2026	Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO https://www.aapc.com/codes/icd-10-codes/C82 (data dostępu 08.07.2026 r.)
Alcoceba 2017	Alcoceba M., Alonso-Álvarez S., García-Álvarez M. i in. Unmet needs in histological transformation of follicular lymphoma: a clinical and biological review. Ann Lymphoma. 2017; 1:1–1
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Ardeshna 2014	Ardeshna K., Qian W., Smith P., i in. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. Apr 2014;15(4):424-35.
Batlevi 2020	Batlevi C., Sha F., Alperovich A. i in. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. Jul 17 2020;10(7):74.
BIA Minjuvi®	MAHTA, Minjuvi® (tafasytamab) stosowany u dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Warszawa 2026
Bishop 2024	Bishop M., Kay G.. CAR T-cell therapy: A collaboration between authorized treatment centers and community oncologists. Semin Oncol. 2024;51(3-4):87-94
Budde 2022	Budde L., Sehn L., Matasar M., i in., Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23(8):1055-1065
Casulo 2015	Casulo C., Byrtek M., Dawson K., i in., Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516-2522
Casulo 2016	Casulo C. Prognostic factors in follicular lymphoma: new tools to personalize risk. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. Dec 2 2016;2016(1):269-276.
Cerhan 2020	Cerhan JR. Epidemiology of follicular lymphoma. Hematology/Oncology Clinics of North America. sierpnia 2020;34(4):631–46
Cheson 2014	Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., i in., Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68
Cheson 2021	Cheson B, Nowakowski G, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma: new targets and novel therapies. Blood Cancer J. 2021;11(4):68
ChPL Bendamustine Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord®
ChPL Doxorubicin-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe®
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encortolon ®
ChPL Gazyvaro®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro®
ChPL Lenalidomide Accord®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lenalidomide Accord®
ChPL Lunsumio®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio®

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Minjuvi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi®
ChPL Riximyo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Riximyo®
ChPL Tepkinly®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tepkinly®
ChPL Vincristine Teva®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristine Teva®
Cormican 2023	Cormican O., Dowling M. The hidden psychosocial impact of caregiving with chronic haematological cancers: A qualitative study. Eur J Oncol Nurs. Jun 2023;64:102319.
Di 2024	Di M., Potnis K., Long J., i in., Costs of care during chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory B-cell lymphomas. JNCI Cancer Spectr. 2024;8(4)
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 22 September 2017, 1-43
EMA 2025	EU/3/25/3027 - orphan designation for treatment of follicular lymphoma | European Medicines Agency (EMA) Public - List of Opinions on Orphan Medicinal Product Designation · IRIS https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-25-3027 (data dostępu 08.07.2026 r.)
FDA 2018	Food and Drug Administration, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, December 2018
Fedele 2025	Fedele P., Opat S. Indolent lymphoma: addressing the needs of survivors. Leuk Lymphoma. Jan 28 2025:66(6):1021-1035
Federico 2013	Federico M., Luminari S., Dondi A., i in., R-CVP versus R-CHOP versus R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol. 2013;31(12):1506-1513
Ferreri 2023	Ferreri A., Zinzani P., Messina C. i in. Burden of Illness in Follicular Lymphoma with Multiple Lines of Treatment, Italian RWE Analysis. Cancers (Basel). 2023 Sep 2;15(17):4403.
Filipek 2025	Filipek P., Irzyk M., Wojciechowska U., i in. Nowotwory hematologiczne w Polsce w 2023, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2025
Fowler 2020	Fowler N, Chen G, Lim S, i in., Treatment Patterns and Health Care Costs in Commercially Insured Patients with Follicular Lymphoma. J Health Econ Outcomes Res. 2020;7(2):148-157
Fowler 2024	Fowler N., Chavez J., Riedell P., Moving T-Cell Therapies into the Standard of Care for Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: A Review. Target Oncol. 2024;19(4):495-510
Ghione 2023	Ghione P., Palomba M., Ghesquieres H., i in., Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. Haematologica. 2023;108(3):822-832
Hiddemann 2005	Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M., i in., Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2005;106(12):3725-3732
Jacobson 2022	Jacobson C., Chavez J., Sehgal A., i in., Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2022;23(1):91-103
Jimenez Ubieto 2023	Jimenez Ubieto A., Asbrisqueto Costa P., Hampp C., i in..Key prognostic factors in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: an evidence based systematic literature and medical review. Blood. 2023;142(Suppl 1):7261-7262

Referencja	Opis bibliograficzny
Johnson 2024	Johnson P., 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. Aug 2024;41(8):3342-3361
Kaseb 2025	Kaseb H, Ali MA, Gasalberti DP, Koshy NV. Follicular lymphoma. W: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw (data dostępu: 07.07.2026 r.)
Klasyfikacja ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11, https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/element/797822185 (data dostępu: 08.07.2026 r.)
KRN 2026	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. https://onkologia.org.pl/pl/raporty (data dostępu: 08.07.2026 r.)
KRN 2025a	Krajowy Rejestr Nowotworów. Chłoniak grudkowy – objawy, wczesne wykrycie. 2025.
Krull 2024	Krull JE, Wenzl K, Hopper MA, i in. Follicular lymphoma B cells exhibit heterogeneous transcriptional states with associated somatic alterations and tumor microenvironments. Cell Reports Medicine. marzec 2024;5(3):101443.
Kumar 2021	Kumar E, Pickard L, Okosun J. Pathogenesis of follicular lymphoma: genetics to the microenvironment to clinical translation. Br J Haematol. września 2021;194(5):810–21.
Kuruvilla 2023	Kuruvilla J., Ewara E., Elia-Pacitti J., i in. Estimating the burden of illness of relapsed follicular lymphoma and marginal zone lymphoma in Ontario, Canada. Curr Oncol. 2023;30(5):4663-4676.
Leccisotti 2023	Leccisotti L, Maccora D, Malafronte R, D'Alò F, Maiolo E, Annunziata S, et al. Predicting time to treatment in follicular lymphoma on watchful waiting using baseline metabolic tumour burden. J Cancer Res Clin Oncol. lipiec 2023;149(7):2783–91.
Li 2024	Li X. Unraveling the complexity of follicular lymphoma: insights and innovations. Am J Cancer Res. 2024;14(12):5573–97.
Link 2013	Link B., Maurer M., Nowakowski G., i in. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. J Clin Oncol. Sep 10 2013;31(26):3272-3278.
Marcus 2005	Marcus R., Imrie K., Belch A., i in., CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105(4):1417-1423
Marcus 2017	Marcus R., Davies A., Ando K., i in., Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2017;377(14):1331-1344
McNamara 2020	McNamara C., Montoto S., Eyre T. i in. The investigation and management of follicular lymphoma. Br J Haematol. 2020;191(3):363–81.
Morawska 2021	Morawska M. Chłoniak grudkowy – informacje dla pacjentów. 2021.
Morschhauser 2018	Morschhauser F., Fowler N., Feugier P., i in., Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. N Engl J Med. 2018;379(10):934-947
Mounié 2020	Mounié, M., Costa N., Conte C. i in. Real-world costs of illness of Hodgkin and the main B-Cell Non-Hodgkin lymphomas in France. J Med Econ. 2020;23(3):235-242.
Newcomb 2024	Newcomb R., Johnson P., Yang D. i in. Coping and Perception of Prognosis in Patients With Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. Oncologist. May 3 2024;29(5):441-449.
NICE TA110	The Lymphoma Association. National Institute for Health and Clinical Excellence Review of TA 110: rituximab for the first-line treatment of stage III-IV follicular lymphoma. Submission from the Lymphoma Association. 2011

Referencja	Opis bibliograficzny
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2026 r.
Odutola 2020	Odutola MK, Nnakelu E, Giles GG, Van Leeuwen MT, Vajdic CM. Lifestyle and risk of follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Cancer Causes Control. Listopad 2020;31(11):979–1000
[redacted]	[redacted]
Ouchveridze 2022	Ouchveridze E., Banerjee R., Desai A., i in., Financial toxicity in hematological malignancies: a systematic review. Blood Cancer J. 2022;12(4):74.
PDQ 2023	National Cancer Institute. Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ®) – Health Professional Version
Pettengell 2008	Pettengell R., Donatti C., Hoskin P., i in. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. Ann Oncol. Mar 2008;19(3):570-576.
Philips 2023	Philips T., Sehn L., Wang A. i in. Real-World Response Rates across Lines of Therapy Among Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. Blood. 2023;142(Suppl 1):1683-1685.
Program Lekowy B.12.FM	Program Lekowy B.12.FM Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)
Radtke 2024	Radtke A., Roschewski M. The follicular lymphoma tumor microenvironment at single-cell and spatial resolution. Blood. 21 marca 2024; 143(12):1069–79
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
Rivas-Delgado 2019	Rivas-Delgado A., Magnano L., Moreno-Velazquez M. i in. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. Br J Haematol. Mar 2019;184(5):753-759.
Rosenthal 2022	Rosenthal A. Quality of life and survivorship in lymphoma. Curr Oncol Re. 2022; 24(9):1113–20
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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Saunders 2023	Saunders A., LeMasters T., Ogando Y., Raina R. i in. Treatment patterns, health care resource utilization, and cost among commercially insured patients with relapsed/refractory follicular lymphoma in the united states: Marketscan 2015-2021. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2023;29(10a):S30.
Sehn 2024	Sehn L., Luminari S., Scholz C. i in. Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Results From a Phase 3 Study (inMIND) Presented at the 66th ASH Annual Meeting & Exposition • San Diego, CA, USA • December 7-10, 2024
Solal-Celigny 2004	Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P., i in., Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004;104(5):1258-1265
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.)
Szczeklik 2025	Szczeklik A. Interna – Mały Podręcznik. Chłoniak grudkowy

Referencja	Opis bibliograficzny
Szczeklik 2020	Szczeklik A., Interna Szczeklika 2020, Nowotwory limfoproliferacyjne – Chłoniak grudkowy, Medycyna Praktyczna 2020;1871-1873
Warzocha 2025	Warzocha K. Interna – Mały Podręcznik. Chłoniaki nie-Hodgkina, 11 lipca 2025 r.
Wasterlid 2024	Wasterlid T., Dietrich C., Oksanen A., i in., Treatment sequencing and impact of number of treatment lines on survival in follicular lymphoma: A national population-based study. EJHaem. 2024;5(3):516-526
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
Yang 2021	Yang K., Liu S., Irwin D. i in. Productivity Loss and Indirect Costs Among Non-Hodgkin Lymphoma Patients and Their Caregivers. Blood. 2021;138(1):4009-4011.
Zarządzenie 46/2026/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ; Zarządzenie nr 46/2026/DSOZ; Zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
AHS 2025	Alberta Health Services, Lymphoma, Clinical Practice Guideline, 2025
CDA-AMC 2026	Canada's Drug Agency, tafasytamab, Reimbursement Recommendation, tafasitamab (Minjuvi), Indication: Tafasitamab in combination with rituximab and lenalidomide for the treatment of adult patients with grade 1, 2, or 3a relapsed or refractory follicular lymphoma, 2026
ESMO 2025	Eyre T.A., Cwynarski K., d'Amore F., i in., Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. Published online August 5, 2025
G-BA 2026	Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tafasitamab (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, nach ≥1 Vortherapie, Kombination mit Lenalidomid und Rituximab), Vom 2. Juli 2026
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 1.2026
NCI 2025	National Cancer Institute. B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. Updated May 14, 2025
NICE 2026	National Institute for Health and Care Excellence, Tafasitamab with lenalidomide and rituximab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma after 1 or more systemic treatments ID6413, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11488 (data dostępu: 08.07.2026 r.)
PBAC 2026	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, TAFASITAMAB, 1 July 2026, https://www.pbs.gov.au/medicinestatus/document/1613 (data dostępu: 10.07.2026 r.)
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniak grudkowy, 2020, 1-29
RP 2025	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 51/2025 z dnia 25 kwietnia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Minjuvi (tafasytamab) w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)
SMC 2026	Scottish Medicines Consortium, Tafasitamab powder for concentrate for solution for infusion (Minjuvi®), Statement of advice SMC2943, 08 May 2026