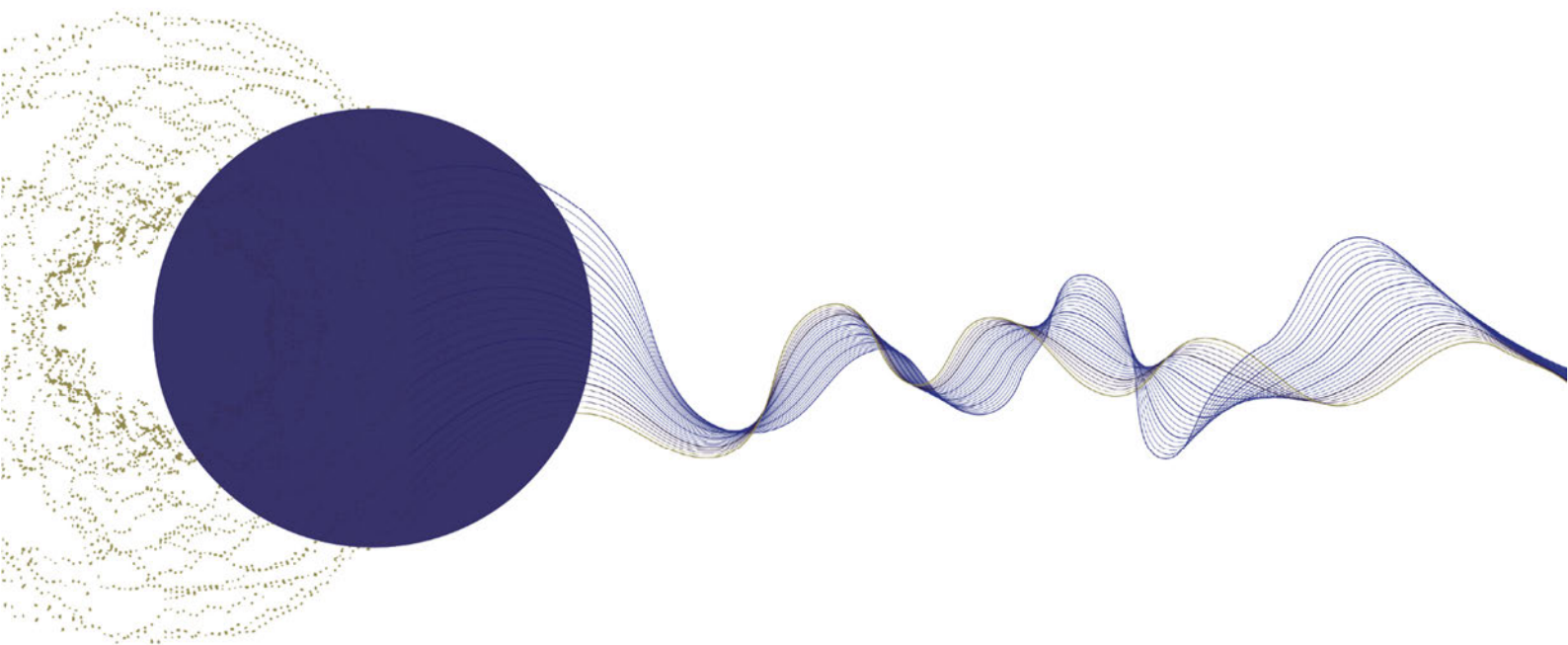




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Ibrutynib (Imbruvica®) stosowany w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (MCL) spełniających kryteria do ASCT

WERSJA 1.0,
MARZEC 2026 ROKU, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 23 marca 2026 roku

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Ilżecka 24

02-135 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów.....	4
1. Wstęp.....	6
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	6
2. Problem zdrowotny	7
2.1. Definicja i klasyfikacja.....	7
2.2. Epidemiologia	7
2.2.1. Świat i Europa.....	7
2.2.2. Polska.....	9
2.3. Etiologia i patogenezę	12
2.4. Rozpoznanie.....	12
2.4.1. Diagnostyka.....	12
2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania i stanu sprawności.....	13
2.5. Objawy i przebieg choroby	14
2.6. Postępowanie terapeutyczne.....	15
2.6.1. Metody i etapy leczenia	15
2.6.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	21
2.7. Rokowanie.....	26
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	30
3. Wytyczne praktyki klinicznej	33
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	37
4.1. Status refundacyjny w Polsce.....	37
4.2. Rekomendacje agencji HTA	39
5. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	41
6. Definiowanie problemu decyzyjnego.....	43
6.1. Populacja.....	43
6.2. Interwencja	43
6.3. Komparatory	44
6.4. Punkty końcowe	45
6.5. Metodyka	45
7. Charakterystyka interwencji i komparatorów.....	46
7.1. Ibrutinib.....	46
7.2. Leczenie standardowe.....	50
Bibliografia.....	52
Spis tabel, rysunków i wykresów	57

Indeks skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych / komórek macierzystych szpiku (ang. <i>Autologous stem cell transplantation</i>)
CDA-AMC / CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
ECOG	Skala ogólnej sprawności pacjenta (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
FFS	Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. <i>Failure-free survival</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IBR	Ibrutinib
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
MCL	Chłoniak z komórek płaszczu (ang. <i>Mantle cell lymphoma</i>)
MIPI	Wskaźnik rokowniczy chorych na chłoniaka z komórek płaszczu (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index</i>)
MIPI-c	Wskaźnik rokowniczy chorych na chłoniaka z komórek płaszczu, rozszerzony o ekspresję Ki-67 (ang. <i>Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index combined</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>Minimal residual disease</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nieziarniczy (ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	Brytyjska agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>Overall Survival</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>Progression Free Survival</i>)
RTX	Rytuksymab
SEER	Amerykański program ds. epidemiologii nowotworów (ang. <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>)

SMC Szkocka agencja HTA
(ang. *Scottish Medicine Consortium*)

ST Terapia standardowa
(ang. *standard therapy*)

ZUS Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Nazwa schematu	Składowe schematu
Hyper-CVAD	Cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina
RB	Bendamustyna, rytuksymab
R-BAC	Rytuksymab, bendamustyna, cytarabina
R-CHOP	Rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon
R-DHAOx	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna
R-DHAP	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-HAD	Rytuksymab, deksametazon, cytarabina

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie schematu złożonego z ibrutynibu (Imbruvica®) stosowanego w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)¹ przez 6 cykli leczenia, a następnie stosowanego w 2-letniej monoterapii u pacjentów z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma*), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplantation*).

Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest schemat leczenia zawierający ibrutynib, pozwalający na brak konieczności przebycia obciążającej i związanej z ryzykiem powikłań procedury ASCT u pacjentów z nowo zdiagnozowanym MCL.

W ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przedstawienie aktualnych standardów postępowania terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania terapii ibrutynibem wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
- definicję PICO oraz zakres analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie ibrutynibu ze środków publicznych.

¹ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon
R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna
R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Chłoniak z komórek płaszczu (MCL, ang. *mantle cell lymphoma*) to rzadki nowotwór układu chłonnego z dojrzałych komórek B, należący do grupy chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. *non-Hodgkin lymphoma*). Nowotwór ten wykazuje cechy z pogranicza chłoniaków o przebiegu przewlekłym oraz agresywnym [1, 2].

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10, ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) MCL może być przypisywany do następujących kodów:

- C83.1 – chłoniak z komórek płaszczu,
- C83.8 – inne postacie chłoniaków nieziarniczych oraz
- C85.7 – inne określone postacie chłoniaków nieziarniczych [1, 2].

Zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym B.12.FM, wskazanie MCL jest przypisane do kodu **ICD-10 C85.7** [3].

Według opracowanej w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD-11, MCL jest kwalifikowany do kodów 2A85.5 lub XH1VV1 [4].

2.2. Epidemiologia

Określenie współczynników epidemiologicznych dla MCL nie jest możliwe na podstawie aktualnie dostępnych danych literaturowych. W związku z tym, rozdział dotyczący epidemiologii opracowano w oparciu o dane raportowane dla chłoniaków nieziarniczych (NHL, C82–86, C96). Tam, gdzie było to możliwe, na podstawie odsetka chorych z MCL wśród pacjentów z NHL, oszacowano liczebności chorych, przyjmując, że MCL stanowi około 5–10% wszystkich przypadków NHL [5, 6].

2.2.1. Świat i Europa

CHOROBOWOŚĆ

Światowe dane epidemiologiczne zebrane 2022 roku przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC, ang. *International Agency for Research on Cancer*) w ramach inicjatywy GLOBOCAN

wskazują, że w 5-letnim okresie obserwacji, rozpowszechnienie chłoniaków nieziarniczych (NHL; ICD-10: C82–86, C96) na świecie wynosiło ponad 1,7 mln przypadków. Prawie 1 mln przypadków NHL odnotowano u mężczyzn, a niemal 800 tys. u kobiet (Tabela 1) [7].

Według danych GLOBOCAN 5-letnia chorobowość na NHL w Europie w 2022 roku wynosiła ponad 400 tys. przypadków, a większość chorych stanowili mężczyźni (Tabela 1) [7].

Dane pochodzące z amerykańskiej bazy danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*) wskazują, że w 2022 roku w USA żyło ponad 835 tys. chorych z NHL [8].

ZACHOROWALNOŚĆ

Mężczyźni chorują na NHL częściej niż kobiety. Analiza szczegółowych danych z lat 2018–2022, pochodzących z rejestru SEER wskazuje, że NHL jest najczęściej diagnozowany w USA w grupie wiekowej 65–74 lat. Zachorowania te odpowiadały za 29% diagnoz NHL. Mediana wieku chorych w momencie rozpoznania MCL wyniosła 68 lat [8].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2022 roku na świecie odnotowano ponad 550 tys. nowych zachorowań na NHL, z czego ponad 300 tys. u mężczyzn i około 240 tys. u kobiet (Tabela 1). W 2022 roku standaryzowany wiekiem światowy współczynnik zapadalności wynosił 5,6/100 tys. Współczynnik ten u mężczyzn wyniósł 6,6/100 tys. oraz 4,6/100 tys. u kobiet [7].

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Europie odnotowano około 130 tys. nowych zachorowań na NHL (Tabela 1). Wskaźniki zachorowalności na NHL w Europie przewyższają średnią światową – standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności dla NHL w Europie w 2022 roku wynosił 8,4/100 tys. Współczynnik ten wyniósł 10,5/100 tys. u mężczyzn i 6,6/100 tys. u kobiet [7].

Zgodnie z danymi SEER, w 2025 roku spodziewanych było ponad 80 tys. nowych zachorowań na NHL, stanowiących 4% wszystkich nowych zachorowań na nowotwory w USA. Na podstawie danych SEER z lat 2018–2022 oszacowano, że standaryzowany wiekiem współczynnik zapadalności na NHL w USA wynosił 18,7/100 tys./rok. Według SEER ryzyko rozwoju NHL w ciągu całego życia wynosi około 2% [8].

UMIERALNOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2022 roku z powodu NHL na świecie zmarło około 250 tys. osób, z czego ponad 140 tys. stanowili mężczyźni, a ponad 105 tys. kobiety (Tabela 1). Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności z powodu NHL na świecie wynosił 2,4/100 tys. w 2022 roku. Współczynnik ten wyniósł 3,0/100 tys. u mężczyzn oraz 1,9/100 tys. u kobiet [7].

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Europie z powodu NHL zmarło ponad 50 tys. osób (Tabela 1). Wskaźniki śmiertelności z powodu NHL w 2022 roku w Europie oraz na świecie były zbliżone. Standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności z powodu NHL w Europie wynosił 2,6/100 tys. Współczynnik ten wyniósł 3,4/100 tys. u mężczyzn oraz 1,9/100 tys. u kobiet [7].

Zgodnie z danymi SEER, w 2025 roku spodziewanych było ponad 19 tys. zgonów z powodu NHL, stanowiących 3% wszystkich zgonów z powodu nowotworów w USA. Na podstawie danych SEER z lat 2019–2023 oszacowano, że standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności wynosił 4,9/100 tys./rok [8].

Tabela 1.
Światowe oraz europejskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [7]

Płeć	Zachorowalność		Śmiertelność		5-letnia chorobowość	
	NHL	MCL*	NHL	MCL*	NHL	MCL*
Świat						
Kobiety	242 014	12 101–24 201	106 939	5 347–10 694	769 035	38 452–76 904
Mężczyźni	311 375	15 569–31 138	143 740	7 187–14 374	969 481	48 474–96 948
Ogółem	553 389	27 669–55 339	250 679	12 534–25 068	1 738 516	86 926–173 852
Europa						
Kobiety	58 615	2 931–5 862	23 528	1 176–2 353	194 998	9 750–19 500
Mężczyźni	70 800	3 540–7 080	28 300	1 415–2 830	235 456	11 773–23 546
Ogółem	129 415	6 471–12 942	51 828	2 591–5 183	430 454	21 523–43 045

* Oszacowanie własne (w oparciu o założenie, że MCL stanowi około 5–10% wszystkich przypadków NHL [5, 6]).

2.2.2. Polska

CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, 5-letnia chorobowość na NHL (ICD-10: C82–86, C96) w 2022 roku wyniosła w Polsce ponad 13,6 tys. osób (Tabela 2) [7].

ZACHOROWALNOŚĆ

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2023 roku w Polsce odnotowano ogółem blisko 4 tys. nowych przypadków NHL (ICD-10: C82–86, C96; Tabela 3). W zależności od kodu ICD-10 przypisanego dla NHL, standaryzowane współczynniki zachorowań z powodu NHL w 2023 roku w Polsce wynosiły 0,18–5,94/100 tys. (Tabela 4) [9].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, wskaźnik zachorowalności na NHL (ICD-10: C82–86, C96) w 2022 roku w Polsce wynosił 5,6/100 tys. i był niższy od średniej europejskiej, wynoszącej 8,4/100 tys. [7].

Biorąc pod uwagę dane KRN, dotyczące nowych przypadków NHL oraz zakładając, że MCL stanowi 5–10% wszystkich NHL, można wnioskować, że w 2023 roku w Polsce liczba zachorowań na MCL mieściła się w zakresie 200–400 [5, 6, 9].

UMIERALNOŚĆ

Według danych KRN, w 2023 roku w Polsce odnotowano ogółem ponad 1,7 tys. zgonów z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96; Tabela 3). W zależności od kodu ICD-10 przypisanego dla NHL, standaryzowane współczynniki umieralności z powodu NHL w 2023 roku w Polsce wynosiły 0,00–2,10/100 tys. (Tabela 4) [9].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, wskaźnik śmiertelności z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) w 2022 roku w Polsce wynosił 2,6/100 tys. i odpowiadał on średniej europejskiej [7].

Biorąc pod uwagę dane KRN, dotyczące śmiertelności z powodu NHL oraz zakładając, że MCL stanowi 5–10% wszystkich NHL, można wnioskować, że w 2023 roku w Polsce zgon z powodu MCL wystąpił u 88–175 pacjentów [5, 6, 9].

Tabela 2.
Polskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [7]

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

Tabela 3.
Zachorowania i zgony z NHL (ICD-10: C82–86, C96) w latach 2019–2023 na podstawie danych KRN 2023 [9]

Kod ICD-10	Zachorowalność					Śmiertelność				
	2019	2020	2021	2022	2023	2019	2020	2021	2022	2023
C82	516	499	562	615	675	146	134	134	125	136
C83	1 705	1 581	1 886	2 124	2 217	506	474	422	473	647
C84	259	248	303	335	297	142	119	126	127	145
C85	914	794	906	754	662	1 004	963	803	796	758
C86	8	12	29	37	67	0	0	0	0	2
C96	123	51	54	75	74	106	113	146	59	66
SUMA	3 525	3 185	3 740	3 940	3 992	1 904	1 803	1 631	1 580	1 754
MCL*	176–353	159–319	187–374	197–394	200–399	95–190	90–180	82–163	79–158	88–175

* Oszacowanie własne (w oparciu o założenie, że MCL stanowi około 5–10% wszystkich przypadków NHL [5, 6]).

Tabela 4.
Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce w 2023 roku z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) na podstawie danych KRN 2023 [9]

Kod ICD-10	Współczynnik standaryzowany/100 tys.*	
	Zachorowalność	Śmiertelność
C82	1,74	0,37
C83	5,94	1,77
C84	0,79	0,38
C85	1,77	2,10
C86	0,18	0,00
C96	0,20	0,19

* Standaryzacja – populacja Europy.

2.3. Etiologia i patogeneza

Chłoniak jest rodzajem nowotworu krwi, który rozwija się, gdy limfocyty rozrastają się w niekontrolowany sposób. MCL wywodzi się z dojrzałych komórek B i stanowi on rodzaj NHL. MCL nazywany jest „chłoniakiem z komórek płaszczu”, ponieważ nieprawidłowe komórki B rozwijają się zwykle w „strefie płaszczu” wokół ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [13].

NHL zazwyczaj dzieli się na chłoniaki szybko rosnące – o wysokim stopniu złośliwości lub agresywne oraz wolno rosnące – przewlekłe lub indolentne. MCL wykazuje cechy chłoniaków o przebiegu agresywnym i przewlekłym [13].

Do rozwoju chłoniaków często prowadzą translokacje chromosomalne. Translokacja t(11;14)(q13;q32) występuje typowo w MCL i prowadzi ona do nadekspresji cykliny D1. Występujące w szpiku rearanżacje wymagają kooperacji innych, wtórnych aberracji genetycznych, występujących w centrum germinalnym. Tym samym, nowotwory z translokacją t(11;14) wywodzą się ze środowiska grudek chłonnych, a nie ze szpiku [14].

2.4. Rozpoznanie

2.4.1. Diagnostyka

Postępowanie diagnostyczne w MCL obejmuje przeprowadzenie wywiadu lekarskiego oraz zbadanie pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych – szyjnych, pachowych oraz pachwinowych. Wstępna diagnostyka MCL obejmuje również wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych takich, jak morfologia krwi, badania czynności nerek oraz wątroby czy badań obrazowych, obejmujących między innymi badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, miednicy oraz obwodowych węzłów chłonnych, czy badanie rentgenowskie klatki piersiowej. Badanie tomograficzne zleca się w przypadku nieprawidłowego wyniku badania ultrasonograficznego jamy brzusznej i/lub prześwietlenia klatki piersiowej. Badanie to pozwala również ocenić stopień zaawansowania klinicznego procesu chorobowego (Tabela 7) [15–17].

Decyzja o pobraniu materiału do badania histopatologicznego ma znaczącą rolę w dalszej diagnostyce. Aby pozyskać materiał do badań, przeprowadza się biopsję fragmentu węzła chłonnego, bądź pobiera się próbkę szpiku kostnego [16]. Rozstrzygające rozpoznanie MCL przeprowadza się na podstawie wyników badań mikroskopowych oraz immunohistochemicznych. W przypadku MCL kluczowym markerem jest nadekspresja cykliny D1, którą wykrywa się u 95% pacjentów. W pozostałych przypadkach MCL stwierdza się nadekspresję cykliny D2 lub cykliny D3 [14, 18].

Tabela 7.
Badania wykonywane w diagnostyce MCL [15, 16, 19]

Grupa badań	Charakterystyka badań
Badania podmiotowe i przedmiotowe	- Wywiad lekarski dotyczący: wieku pacjenta, chorób współistniejących, wcześniejszych chorób nowotworowych (m.in. oszacowanie ryzyka powikłań indukowanych chemioterapią), czy ekspozycji na określone substancje, - stwierdzenie obecności objawów ogólnych choroby (m.in. gorączka $>38^{\circ}\text{C}$ trwająca bez uchwytnej przyczyny >2 tyg. i/lub poły nocne, i/lub chudnięcie tj. utrata $\geq 10\%$ masy ciała w czasie <6 mies.), - ocena ogólnego stanu chorego wg kryteriów ECOG, - ocena węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych.
Badania laboratoryjne i obrazowe	- Badania laboratoryjne: morfologia krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby oraz nerek (w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej, proteinogram oraz immunoelektroforeza), wirusologiczna ocena zakażeń (HIV, HBV, HCV, EBV), - badanie ultrasonograficzne serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku), - badanie spirometryczne (u chorych z dodatnim wywiadem w kierunku przewlekłych chorób układu oddechowego i/lub z objawami klinicznymi), - pozytonowa tomografia emisyjna/tomografia komputerowa: ocena zajętych narządów i tkanek zgodnie z 5-punktową skalą (5PS, ang. <i>5-point scale</i>).
Badania histopatologiczne	Panel barwień immunohistochemicznych (m.in. oznaczenie antygenów występujących na komórkach B, oznaczenie cykliny D1, oznaczenie ekspresji SOX11)

2.4.2. Ocena stopnia zaawansowania i stanu sprawności

Stopień zaawansowania MCL jest określany na podstawie klasyfikacji z Lugano z 2014 roku, która zastąpiła wcześniej stosowaną skalę Ann Arbor. W ramach klasyfikacji z Lugano wyróżnia się chorobę ograniczoną, obejmującą stopnie zaawansowania I oraz II bez zmian masywnych – tzw. *bulky* oraz zaawansowaną – stopnie III oraz IV. W zależności od typu histologicznego chłoniaka oraz liczby czynników rokowniczych, stopień II ze zmianą *bulky* jest uznawany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną. Obecność choroby pozawęzłowej określa się jako „E”. Określenie to dotyczy jedynie stopnia I, jeśli stwierdza się tylko pojedynczą zmianę pozawęzłową bez zajęcia węzłów chłonnych (IE) lub stopnia I oraz II w przypadku zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość. Oceny zajęcia pozawęzłowego nie stosuje się wobec stopnia III i IV zaawansowania (Tabela 8) [15].

W toku diagnozowania i oceny zaawansowania MCL przeprowadzana jest również ocena stanu sprawności pacjenta, wykorzystująca skalę ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) nazywaną też skalą WHO-Zubroda (Tabela 9) [20].

Tabela 8.
Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych wg klasyfikacji z Lugano (2014) [15]

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe – E
Ograniczony		
I	1 węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	≥ 2 grupy węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem poza węzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II (jak wyżej) ze zmianą masywną	Nie dotyczy

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe – E
Zaawansowany		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu poza limfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

* Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) jest uważany za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną, w zależności od typu histologicznego chłoniaka oraz liczby czynników rokowniczych.

Tabela 9.

Skala ECOG (inaczej nazywana skalą WHO Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [20]

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

* W ramach skali ECOG określa stan sprawności o stopniu 0–5, gdzie 0 oznacza prawidłową sprawność, a 5 oznacza zgon chorego

2.5. Objawy i przebieg choroby

MCL może mieć przebieg skryty, skąpo-objawowy przez pierwsze miesiące lub nawet lata trwania choroby [16]. Chłoniak ten jest najczęściej rozpoznawany w postaci uogólnionej z zajęciem węzłów chłonnych, śledziony, wątroby oraz szpiku. Choroba występuje wśród osób w średnim i starszym wieku. MCL jest diagnozowany częściej u mężczyzn, niż u kobiet (stosunek 3–4:1), a mediana wieku rozpoznania MCL wynosi 68 lat [6, 18, 21].

Do objawów MCL należą:

- powiększenie węzłów chłonnych, prowadzące do ucisku i uszkodzenia okolicznych narządów,
- ból brzucha wynikający z zajęcia wątroby oraz śledziony przez MCL i uszkodzenia tych narządów,
- niewydolność szpiku w następstwie jego zajęcia przez chłoniaka oraz
- objawy niedokrwistości, małopłytkowości i zakażenia w wyniku obniżenia liczby leukocytów [21].

MCL charakteryzuje się nawrotowym przebiegiem oraz szybko postępującą opornością na leczenie. W fazie białaczkowej MCL może przypominać przewlekłą białaczkę limfocytową. Chłoniak ten w około 1/3 przypadków ma postać pozawęzłową, zlokalizowaną głównie w przewodzie pokarmowym i wówczas ma postać mnogiej polipowatości jelit [21].

2.6. Postępowanie terapeutyczne

2.6.1. Metody i etapy leczenia

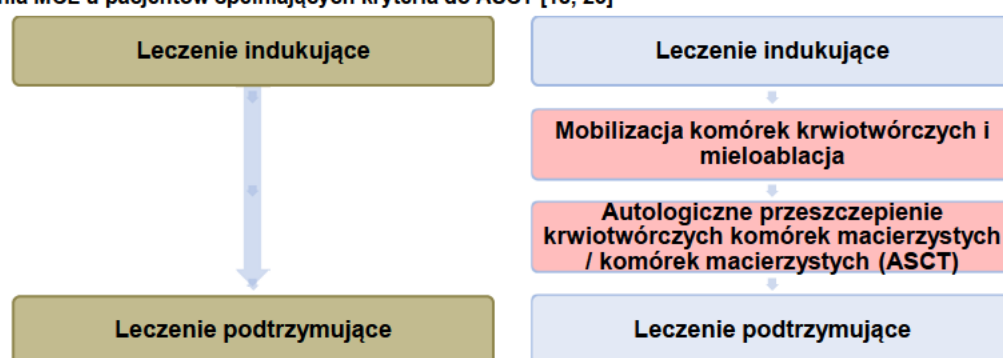
MCL jest chorobą nieuleczalną, charakteryzującą się nawrotami, a obecnie dostępne w Polsce metody leczenia umożliwiają uzyskanie jedynie przejściowych remisji choroby [18, 22]. Pierwsza linia leczenia pacjentów z MCL może obejmować stosowanie:

- chemioterapii,
- immunochemioterapii,
- leków ukierunkowanych molekularnie,
- przeszczepu komórek macierzystych czy
- radioterapii (Tabela 10) [18, 23].

Dobór odpowiedniej strategii terapeutycznej u chorych z MCL jest uzależniony od wielu czynników – w tym od spełniania przez chorego kryteriów do ASCT [18]. Pacjenci klasyfikujący się do chemioterapii wysokodawkowej i spełniający kryteria do przeszczepu to głównie młodszy chorzy – w wieku <65–70 lat, o dobrej ogólnej kondycji. Z kolei u starszych pacjentów lub u chorych z obecnymi chorobami współistniejącymi, które mogłyby wpływać na stan chorego z MCL stosuje się schematy leczenia o mniejszej intensywności [18].

Leczenie uwzględniające procedurę ASCT jest kilkietapowe – chorzy z MCL, u których zaplanowano przeprowadzenie ASCT najpierw przechodzą leczenie indukujące. W kolejnym etapie przeprowadza się mobilizację, a następnie separację krwiotwórczych komórek macierzystych. Pacjenci są następnie przygotowywani do przebycia przeszczepienia. U chorych z MCL przeprowadza się mieloablację, która obejmuje stosowanie wysokodawkowej chemioterapii i/lub radioterapii. Po wykonaniu mieloablacji u pacjentów z MCL przeprowadza się ASCT [16, 18, 23]. Niezależnie od tego, czy po leczeniu indukującym wykonano przeszczepienie czy go nie wykonano, chory powinien otrzymywać leczenie podtrzymujące np. z zastosowaniem rytuksymabu (Rysunek 1) [18, 23].

Rysunek 1.
Fazy leczenia MCL u pacjentów spełniających kryteria do ASCT [18, 23]



W leczeniu MCL chemioterapia może być stosowana w połączeniu z immunoterapią (z wykorzystaniem rytuksymabu) lub radioterapią. Radioterapia jest przeprowadzana głównie u chorych w I–II stadium MCL, a także w leczeniu objawowym. Eksperci kliniczni podkreślają, że dobór pierwszej linii leczenia w MCL jest kluczowy [11]. Dotychczas standardowym podejściem w terapii MCL był schemat postępowania obejmujący chemioimmunoterapię oraz przeszczep autologicznych komórek macierzystych szpiku (ASCT). Należy jednak zauważyć, że jest to opcja terapeutyczna, która nie daje gwarancji wyleczenia choroby, a jedynie wydłuża czas do wznowy MCL. W ostatnich latach rola przeszczepu w terapii MCL zaczęła się zmniejszać. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują między innymi, że można odstąpić od wykonania ASCT u chorych, którzy uzyskali negatywizację minimalnej choroby resztkowej po zastosowaniu leczenia indukującego [16, 18, 24]. Jednak obecnie decyzje o odstąpieniu od ASCT na podstawie negatywizacji MRD dotyczą wybranych pacjentów i ośrodków, a wykorzystanie MRD jako narzędzia decyzyjnego pozostaje w fazie implementacji klinicznej. Wyniki najnowszych badań również wskazują, że skuteczność ASCT u pacjentów z MCL jest suboptymalna [24–28]. Nowym standardem leczenia nowo zdiagnozowanego MCL stają się terapie celowane z zastosowaniem inhibitorów kinazy Brutona, w tym leczenie z zastosowaniem ibrutynibu [18].

Tabela 10.
Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu MCL [18, 29–31]

Rodzaj leczenia	Mechanizm działania	Przykłady terapii
Leki ukierunkowane molekularnie	Inhibitory kinazy Brutona prowadzą do zablokowania przekazywania sygnału z receptora antygenu komórek B	Inhibitory kinazy Brutona m. in. ibrutynib, akalabrutynib
Chemioterapia	Zahamowanie prawidłowego podziału komórkowego; działanie na wszystkie szybko dzielące się komórki w ustroju (w tym nowotworowe), co prowadzi do charakterystycznych zdarzeń niepożądanych (m. in. nudności, wymioty).	m.in. schematy CHOP i DHAP
Immuno-chemioterapia	- Działanie synergistyczne – nasilenie niszczenia komórek nowotworowych przez cytostatyki; - aktywacja układu immunologicznego w celu niszczenia komórek chłoniaka poprzez: - indukcję układu dopełniacza (CDC, ang. <i>complement-dependent cytotoxicity</i>) - aktywację procesu cytotoksyczności zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. <i>antibody-dependent cellular cytotoxicity</i>) oraz - aktywację fagocytozy zależnej od przeciwciał (ADCP, ang. <i>antibody-dependent cellular phagocytosis</i>).	- Schematy chemioterapii stosowane w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym – rytuksymabem: - schemat R-CHOP podawany naprzemiennie ze schematem R-HAD, stosowanym w połączeniu ze związkami platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) – możliwość stosowania ww. schematów wraz z ibrutynibem (schemat IBR), - protokół NORDIC – schematy maxi-R-CHOP oraz R-HAD stosowane naprzemiennie, - protokół LyMA – schemat R-DHAP lub R-DHAOx stosowany przez 4 cykle leczenia, a następnie schemat R-CHOP, - schemat Hyper-CVAD, - schemat R-BAC

CHOP – cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; Hyper-CVAD – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina; R-BAC – rytuksymab, bendamustyna, cytarabina; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; R-DHAOx – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna; R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna; R-HAD – rytuksymab, deksametazon, cytarabina.

2.6.1.1. WIELOETAPOWE LECZENIE STANDARDOWE Z PROCEDURĄ AUTOLOGICZNEGO PRZESZCZEPU KOMÓREK SZPIKU (ASCT)

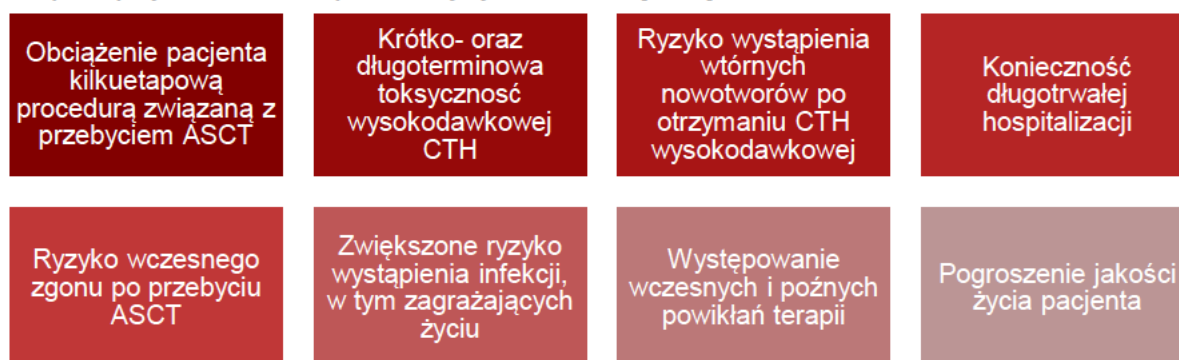
W praktyce klinicznej, aby ocenić, czy pacjent z MCL spełnia kryteria do przebycia przeszczepu autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych pod uwagę bierze się czynniki takie, jak:

- wiek chorego,
- sprawność fizyczna pacjenta,
- obecność mutacji genetycznych (w tym w genie TP53),
- stan szpiku kostnego,
- obecność choroby wrażliwej na stosowanie chemioterapii czy
- obecność chorób współistniejących [18, 32–35].

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej pacjenci w dobrym stanie ogólnym w wieku ≤ 65 lat spełniają kryteria do chemioterapii wysokodawkowej i przebycia ASCT. Rekomendacje wskazują jednak, że przeszczepienie może również zostać przeprowadzone u starszych pacjentów z MCL, wedle oceny stanu chorego przez lekarza prowadzącego [18, 24, 36–39]. U pacjentów z MCL ocenia się wydolność układu sercowo-naczyniowego, rezerwę oddechową oraz funkcjonowanie nerek. Indeks chorób współistniejących pozwala również na ocenę ryzyka u pacjentów, u których miałby zostać przeprowadzony przeszczep ASCT [32–35].

Przeprowadzenie ASCT u pacjentów z MCL jest związane ze znacznym obciążeniem dla chorego, które obejmuje między innymi ryzyko wystąpienia wczesnego zgonu, czy krótko- i długoterminowej toksyczności leczenia (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Obciążenie pacjentów z MCL związane z otrzymywaniem ASCT [40–44]



Przebycie ASCT jest związane z kilkoma etapami mającymi duży wpływ na pacjenta. Przed procedurą przeszczepu należy przeprowadzić mobilizację i separację krwiotwórczych komórek macierzystych, a następnie pacjent otrzymuje chemioterapię wysokodawkową. Związany z tym pobyt chorego w szpitalu może trwać nawet kilka tygodni [16, 18, 23, 43]. W szwajcarskim badaniu, obejmującym 43 pacjentów z MCL określono, że otrzymanie wysokodawkowej chemioterapii, a następnie ASCT wiązało się z hospitalizacją, dla której mediana wyniosła 30 dni (zakres 18–51 dni) [45].

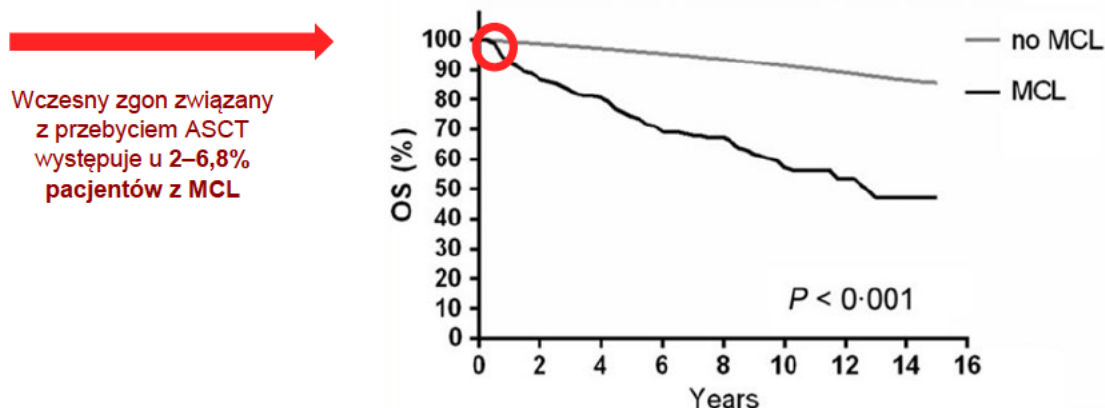
Procedura związana z przebyciem ASCT obejmuje zastosowanie między innymi wysokodawkowej chemioterapii, która cechuje się silną toksycznością. Chemioterapia wysokodawkowa może się wiązać z występowaniem szeregu ostrych objawów toksycznych, w tym infekcji, zapalenia błony śluzowej czy poważnych zdarzeń niepożądanych takich jak trombocytopenia oraz neutropenia. Ponadto, chorzy,

którzy byli leczeni chemioterapią wysokodawkową odczuwają długoterminowe skutki leczenia. Stosowanie chemioterapii u pacjentów z MCL może prowadzić do uszkodzenia układu nerwowego, układu rozrodczego oraz narządów takich, jak serce, wątroba czy płuca [46–49]. Na częstość występowania oraz nasilenie powikłań znaczący wpływ mają czynniki indywidualne, takie jak wiek pacjenta, obecność chorób współistniejących, wcześniejsze leczenie i stopień mobilności chorego. Ryzyko wystąpienia poszczególnych opóźnionych zdarzeń niepożądanych zależy również od rodzaju zastosowanej chemioterapii oraz jej ewentualnego skojarzenia z radioterapią [43, 44, 50, 51]. U pacjentów u których przed przebyciem ASCT zastosowano chemioterapię wysokodawkową wzrasta ryzyko wystąpienia wtórnych procesów nowotworowych, dlatego istotną kwestią jest regularne wykonywanie badań kontrolnych [43, 44].

Przebycie ASCT wiąże się z ryzykiem wczesnego zgonu, występującego u 2–7% pacjentów w ciągu 100 dni po jego wykonaniu (Wykres 1) [48, 49, 52, 53]. W szwedzkim badaniu włączono 413 pacjentów, u których zdiagnozowano MCL w latach 2000–2014. Wykazano, że do wczesnego zgonu w ciągu 100 dni od przebycia ASCT dochodzi u 2% pacjentów [52]. Z kolei w retrospektywnym badaniu obejmującym 247 chorych z nowotworami hematologicznymi wykazano, że przebycie ASCT jest związane z występowaniem wczesnych zgonów nie związanych z progresją choroby w ciągu 100 dni od przebycia przeszczepienia. U pacjentów z agresywnymi chłoniakami z komórek B, do których zaliczany jest MCL 4% pacjentów zmarło w ciągu 100 dni po ASCT [49]. W innym badaniu, obejmującym 79 pacjentów z MCL, do wczesnego zgonu w ciągu 100 dni po przebyciu przeszczepienia doszło u nieco ponad 5% chorych [48]. Kanadyjskie badanie retrospektywne objęło 88 pacjentów, u których zdiagnozowano MCL w latach 2000–2009. Zgon w ciągu 100 dni po przeszczepieniu wystąpił u blisko 7% chorych, którzy przebyli leczenie indukujące schematem Hyper-CVAD, po którym nastąpiło ASCT [53].

Wykres 1.

Zestawienie przeżycia całkowitego pacjentów z MCL i przeżycia całkowitego w populacji ogólnej (Eskelund 2016) z przeżyciem pacjentów z MCL, u których doszło do wczesnego zgonu w ciągu 100 dni po przebyciu ASCT [48, 49, 52–54]



Źródło wykresu: Eskelund 2016.

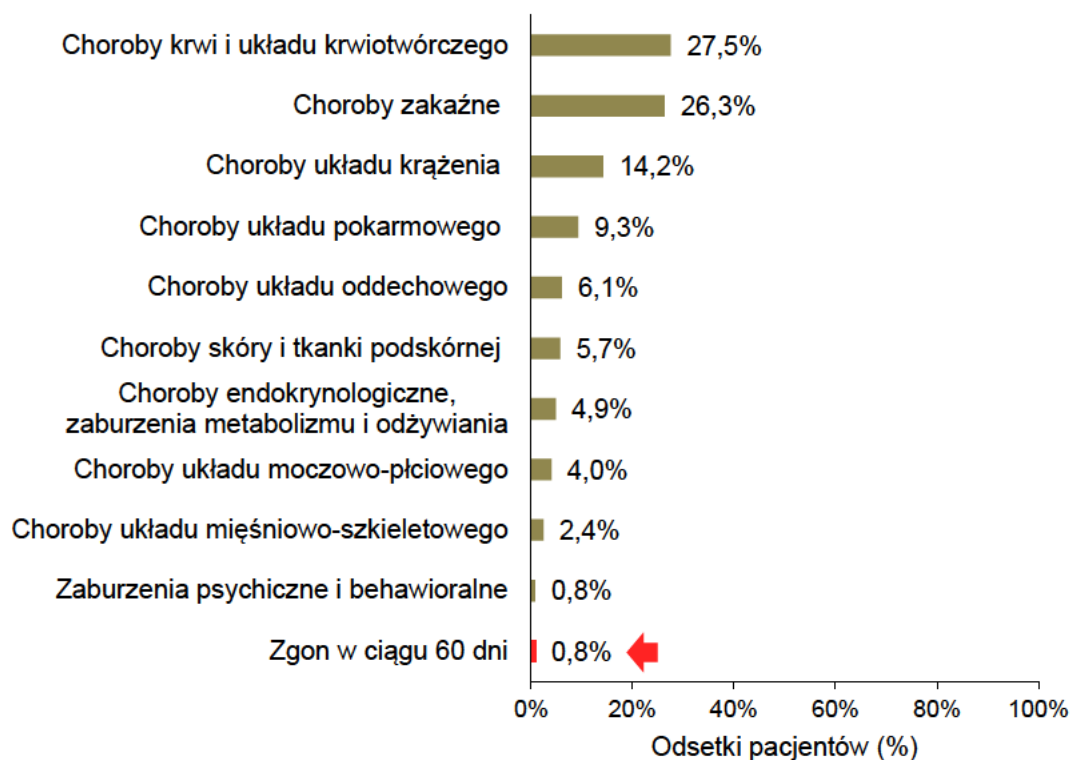
W szwedzkim badaniu populacyjnym, obejmującym 247 pacjentów z MCL w wieku 18–69 lat, którzy zostali zdiagnozowani w latach 2000–2014 wykazano, że u blisko 1% pacjentów nastąpił wczesny zgon tj. zgon w ciągu 60 dni od przebycia ASCT. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych

należały choroby krwi i układu krwiotwórczego, choroby zakaźne i choroby układu krążenia. Innymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w ciągu 60 dni od przebycia ASCT były między innymi choroby układu pokarmowego, choroby endokrynologiczne, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz choroby układu moczowo-płciowego (Wykres 2) [55].

Przebycie ASCT jest obciążające dla pacjenta – u chorych, u których przeprowadzono przeszczepienie, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym w ciągu 100 dni od ASCT są infekcje [46, 51]. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym obejmującym 532 francuskich pacjentów z MCL, którzy przeszli ASCT, wykazano, że u 5% chorych konieczna była hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii w ciągu 3 mies. po przeszczepieniu. Przyczynami hospitalizacji były głównie infekcje takie, jak zapalenie płuc, czy neutropeniczne zapalenie jelit. Zgon nastąpił u 19% hospitalizowanych pacjentów, co odpowiadało 1% chorych z MCL, którzy przeszli ASCT [41].

Wykres 2.

Krótkoterminowe powikłania występujące od diagnozy MCL do 60 dni po przebyciu ASCT u pacjentów otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i ASCT (Swedish Lymphoma Registry, lata 2000–2014) [55]

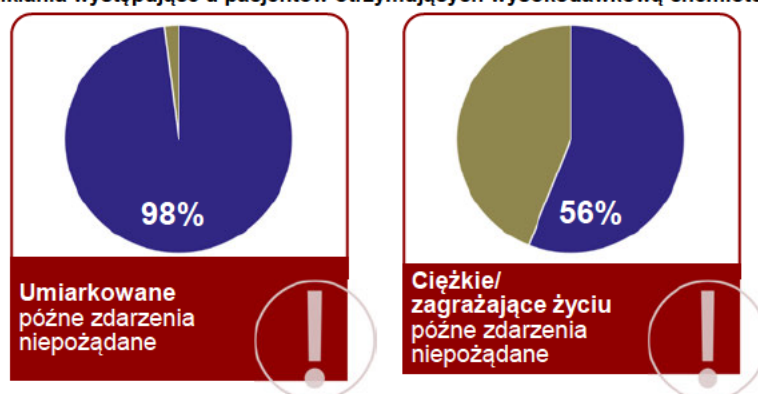


Wykres na podstawie Ekberg 2023 [55].

Stosowanie wysokodawkowej chemioterapii, a następnie przebycie ASCT przez chorych z MCL jest związane z ryzykiem późnych powikłań. U pacjentów, którzy stosowali chemioterapię wysokodawkową, a następnie przeszli ASCT występują późne zdarzenia niepożądane. W badaniu obejmującym 399 norweskich pacjentów, którzy przeszli ASCT, dla mediany wynoszącej 8 lat od przeprowadzenia przeszczepu wykazano, że u 98% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno umiarkowane późne zdarzenie niepożądane, a u 56% chorych odnotowano wystąpienie późnych ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych zagrażających życiu (Rysunek 3) [42].

Rysunek 3.

Długoterminowe powikłania występujące u pacjentów otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i ASCT



U pacjentów z chłoniakiem, u których przeprowadzono ASCT częściej, niż w populacji ogólnej odnotowano występowanie:

- zaćmy,
- niedoczynności tarczycy,
- osteoporozy,
- zastoinowej niewydolności serca,
- suchości w ustach,
- duszności wysiłkowej oraz
- zaburzeń neurosensorycznych [56].

2.6.1.2. NOWA I ZNACZNA ROLA IBRUTYNIBU W NOWOZDIAGNOZOWANYM MCL

Ibrutynib (Imbruvica®) to silny, małowcząsteczkowy inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona, który w pierwszej linii leczenia zaspokaja medyczne potrzeby pacjentów z MCL, którzy spełniają kryteria do ASCT [29, 57].

Ibrutynib działa poprzez tworzenie wiązania kowalencyjnego z resztą cysteinową (Cys-481) w miejscu aktywnym kinazy tyrozynowej Brutona. Kinaza ta jest kluczowym elementem szlaku sygnałowego receptora antygenu komórek B (BCR, ang. *B-cell antigen receptor*), który odgrywa istotną rolę w przeżyciu, proliferacji, migracji i adhezji złośliwych komórek B. Badania przedkliniczne wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie in vivo oraz migrację komórek oraz adhezję substratu in vitro [29].

Lek ten został po raz pierwszy zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) w 2013 roku [58]. FDA nadała wcześniej produktowi leczniczemu Imbruvica® oznaczenie terapii przełomowej (ang. *Breakthrough Therapy*) i ibrutynib był jednym z pierwszych leków, które otrzymały taki status od FDA [59]. Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) po raz pierwszy zarejestrowała ibrutynib w 2014 roku [60].

W 2021 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) umieściła ibrutynib na Modelowej Liście Leków Podstawowych, obejmującej leki odpowiadające na najpilniejsze globalne potrzeby zdrowotne [61].

Liczne badania kliniczne oraz badania efektywności rzeczywistej przeprowadzone w ciągu 12 lat od daty pierwszej rejestracji ibrutynibu wspierają jego stosowanie w populacji pacjentów z MCL [25, 61–63]. W lipcu 2025 roku EMA podjęła decyzję o rozszerzeniu wskazania do stosowania produktu leczniczego Imbruvica® o wdrożenie terapii ibrutynibem w pierwszej linii leczenia u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT. Ibrutynib jest stosowany w schemacie, który obejmuje stosowanie tego leku w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub ze schematem R-DHAOx przez 6 cykli leczenia, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii podtrzymującej. Zgodnie z krajowymi wytycznymi praktyki klinicznej w ramach leczenia podtrzymującego możliwe jest również zastosowanie rytuksymabu. Produkt leczniczy Imbruvica® stał się tym samym pierwszą ukierunkowaną molekularnie terapią stosowaną w 1. linii u pacjentów z MCL, spełniających kryteria do ASCT [61, 64].

Skuteczność i bezpieczeństwo schematu leczenia zawierającego ibrutynib zostały potwierdzone w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu TRIANGLE z udziałem ponad 800 pacjentów, przeprowadzonym także w ośrodkach w Polsce i obejmującym ponad 4,5-letnią medianę okresu obserwacji. Wyniki badania TRIANGLE wykazały, że schemat leczenia zawierający ibrutynib w porównaniu ze standardowym leczeniem obejmującym też procedurę ASCT przyczynia się do istotnej statystycznie, blisko 40-procentowej redukcji ryzyka niepowodzenia leczenia (HR = 0,64 [0,43; 0,95]) oraz wystąpienia progresji choroby (HR = 0,63 [0,42; 0,95]), a także blisko 50-procentowej redukcji ryzyka wystąpienia zgonu (HR = 0,52 [0,34; 0,80]). Profil bezpieczeństwa ibrutynibu jest już dobrze poznany przez hematologów w Polsce – terapia ibrutynibem jest refundowana w nawrotowym/opornym na leczenie MCL, a także w przewlekłej białaczce limfocytowej. Wysoka skuteczność i dobra tolerancja schematu z ibrutynibem mają wysoki potencjał do poprawy jakości życia pacjentów poprzez zmianę dotychczasowego standardu leczenia i możliwość uniknięcia obciążającego ASCT. Procedura związana z przeszczepieniem jest związana z krótko- i długoterminową toksycznością, znacznym obciążeniem pacjenta i pogorszeniem jakości jego życia, koniecznością długotrwałej hospitalizacji, występowaniem zagrażających życiu infekcji, czy ryzykiem przedwczesnego zgonu. Schemat z ibrutynibem stanowi wysoce skuteczną oraz bezpieczną opcję terapeutyczną, dającą szansę na lepszą jakość życia chorych już w 1. linii leczenia MCL.

2.6.2. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Celem terapii MCL jest uzyskanie odpowiedzi na leczenie i długiej remisji choroby, a w efekcie wydłużenie przeżycia całkowitego pacjentów.

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

- ORR – ogólna odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*), obejmująca CR i PR,
- CRR – odsetek całkowitych odpowiedzi (ang. *complete response rate*), stanowiąca odsetek pacjentów, którzy osiągnęli najlepszą odpowiedź w postaci CR,
- CR – całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *complete response/remission*),
- PR – częściowa odpowiedź na leczenie (ang. *partial response/remission*),
- SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*) oraz
- PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*) [25, 65].

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

- OS – przeżycie całkowite pacjentów (ang. *overall survival*), definiowane jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu,
- FFS – przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (ang. *failure-free survival*), definiowane jako czas od randomizacji do stabilizacji choroby pod koniec indukcyjnej immunochemioterapii, progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej,
- PFS – czas wolny od progresji (ang. *progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek powodu oraz
- DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*) [25, 65].

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu rejestracyjnym dla ibrutinibu (TRIANGLE) było FFS. Autorzy badania wskazali, że FFS w porównaniu z PFS jest bardziej rygorystycznym punktem końcowym, uwzględniającym oprócz progresji i zgonu fakt uzyskania jedynie stabilizacji choroby u pacjentów z MCL. Obok progresji choroby, ustabilizowanie się choroby zamiast uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie jest związane z niekorzystnym rokowaniem i stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii ratunkowej (ang. *salvage therapy*) [25].

W lipcu 2025 roku Agencja regulatorowa EMA podjęła decyzję o zatwierdzeniu ibrutinibu we wnioskowanym wskazaniu, w oparciu o dane dostępne dla FFS [64]. W raporcie EMA dotyczącym oceny Imbruvica®, Agencja wskazała, że biorąc pod uwagę podejście terapeutyczne stosowane u pacjentów spełniających kryteria do ASCT w momencie rozpoczęcia badania TRIANGLE, FFS stanowiło odpowiedni pierwszorzędowny punkt końcowy [57].

Najnowszymi dostępnymi kryteriami oceny skuteczności leczenia MCL są kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG, ang. *International Working Group*) z Lugano, które powstały w 2014 roku (Tabela 11) [66]. Niemniej, do oceny skuteczności terapii w badaniach stosowane są również kryteria IWG z 2007 roku, które opracowano w ramach International Harmonization Project in Lymphoma 2007 (Tabela 12) [65].

Skuteczność terapii w badaniu TRIANGLE oceniano zgodnie z kryteriami IWG z 2007 roku. FFS był oceniony przez centralną komisję medyczną EU MCL Network na podstawie oceny przeprowadzonej przez badaczy [65].

Ocena bezpieczeństwa terapii najczęściej obejmuje:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*), które definiuje się jako wystąpienie wszelkiego niepożądanego zdarzenia natury medycznej lub zdarzenia pojawiającego się po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje: zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, będące przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzące do powstania wady lub choroby wrodzonej,
- zdarzenie niepożądane (AE, ang. *adverse event*), które definiuje się jako wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [67].

Zdarzenia niepożądane raportowane są według kryteriów NCI CTCAE (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), które obok właściwego nazewnictwa zdarzeń niepożądanych z wykorzystaniem jednolitej terminologii, kategoryzują je do odpowiednich grup (stopień/poziom ich nasilenia) w skali od 1 (łagodne) do 5 (zgon z powodu zdarzenia niepożądanego). Najnowsza, opublikowana wersja CTCAE to wersja 6.0 [67]. W opisie bezpieczeństwa nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych stosowane jest zgodnie ze słownikiem MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) [68].

W badaniu TRIANGLE zdarzenia niepożądane raportowano według kryteriów NCI CTCAE (wersja 4.03), a nazewnictwo konkretnych zdarzeń niepożądanych w opisie bezpieczeństwa stosowane było zgodnie ze słownikiem MedDRA (wersja 26.1) [25].

Tabela 11.
Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano [66]

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie badania PET-CT	Odpowiedź
Rodzaj odpowiedzi		Całkowita odpowiedź metaboliczna	Całkowita odpowiedź
Całkowita	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 ^a w 5PS ^{b,c} z masą resztkową lub bez niej	Wszystkie poniżej: • zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do $\leq 1,5$ cm w LDi, • brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpik kostny	Brak zmian FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC
Rodzaj odpowiedzi		Częściowa odpowiedź metaboliczna	Częściowa odpowiedź
Częściowa	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów. W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie. W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową	Wszystkie poniższe: • zmniejszenie o $\geq 50\%$ SPD do 6 mierzalnych, ocenianych wyjściowo węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych, • jeśli zmiana jest zbyt mała, by zmierzyć ją w CT, to należy przyjąć jej domyślny wymiar 5 mm $\times$ 5 mm, • jeśli zmiana stała się niewidoczna: 0 $\times$ 0 mm, • dla węzłów > 5 mm $\times$ 5 mm, ale mniejszych niż prawidłowe, do obliczeń należy używać ich rzeczywistych wymiarów
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne/prawidłowe, zmniejszone, ale nie zwiększone
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Śledzona musi się zmniejszyć o > 50% długości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpik kostny	Resztkowy wychwyt powyżej wychwyty prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwyty wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwyt odpowiadający odnowie po chemioterapii). Jeśli występują przetrwałe zmiany ogniskowe w szpiku przy jednoczesnej odpowiedzi węzłowej, to należy rozważyć dalszą ocenę za pomocą NMR, biopsji szpiku lub kontrolnego PET-CT po pewnym czasie	Nie dotyczy

Odpowiedź i umiejscowienie		Odpowiedź na podstawie badania PET-CT	Odpowiedź
Brak odpowiedzi lub choroba stabilna	Rodzaj odpowiedzi	Brak odpowiedzi metabolicznej	Choroba stabilna
	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w 5PS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym	Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; niespełnione kryteria choroby progresywnej
	Zmiany niemierzalne	Zmiany niemierzalne	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpicz kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową	Nie dotyczy
Choroba progresywna	Choroba progresywna	Progresywna choroba metaboliczna	Choroba progresywna
	Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe; zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w 5PS ze zwiększoną intensywnością wychwyty FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowemu, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia	Konieczne ≥ 1 kryterium PPD z poniższych: - pojedynczy węzeł/zmiana muszą być nieprawidłowe w zakresie: LDi > 1,5 cm i zwiększył się o ≥ 50% od nadiru PPD i zwiększenie od nadiru LDi lub SDi o 0,5 cm dla zmian ≤ 2 cm, lub o 1 cm dla zmian > 2 cm, - jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony, - jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową, - nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia
	Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
	Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowemu niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji. Nowy węzeł > 1,5 cm w dowolnej osi. Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej. Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej
	Szpicz kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); FDG – fluorodeoksyglukoza; IHC – immunohistochemia; LDi – najdłuższy poprzeczny wymiar zmiany (ang. *longest transverse diameter of a lesion*); NMR – jądrowy rezonans magnetyczny (ang. *nuclear magnetic resonance*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); PPD – iloczyn LDi i wymiaru podłużnego zmiany (ang. *cross product of the LDi and perpendicular diameter*); SDi – najkrótszy wymiar podłużny prostopadły do LDi (ang. *shortest axis perpendicular to the LDi*); SPD – suma iloczynów wymiarów prostopadłych mnogich zmian (ang. *sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions*).

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

b) PET 5PS (skala 5-punktowa): 1) bez wychwyty powyżej tła; 2) wychwyty ≤ śródpiersia; 3) wychwyty > śródpiersia, ale ≤ od wątroby; 4) wychwyty umiarkowane > od wątroby; 5) wychwyty znacznie wyższe od wątroby i/lub nowe zmiany; X) nowe obszary wychwyty niewskazujące na chłoniaka.

c) Przyjmuje się, że wychwyty w pierścieniu Waldeyera lub lokalizacjach pozawęzłowych z wysokim fizjologicznym wychwytem FDG lub wychwytem w śledzionie lub szpiku (np. po chemioterapii lub czynnikach wzrostu) może przekraczać prawidłowy wychwyty śródpiersia i/lub wątroby. W takich przypadkach odpowiedź metaboliczną można uznać za całkowitą, jeśli wychwyty w wyjściowo zajętych obszarach nie jest większe niż w otaczających prawidłowych tkankach, nawet jeśli tkanka ma wysoki wychwyty fizjologiczny.

Tabela 12.
Ocena stanu zmian nowotworowych według kryteriów IWG z 2007 roku [65]

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

CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*); PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); SPD – suma iloczynów wymiarów prostokątnych mnogich zmian (ang. *sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions*).

a) Awidność – siła wiązania antygenu z przeciwciałem (inne określenie zachłanności).

2.7. Rokowanie

MCL jest chorobą rzadką i nieuleczalną o złym rokowaniu, charakteryzującą się nawrotami. U pacjentów okres remisji skraca się po każdej kolejnej linii leczenia [18].

Niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w MCL są:

- zły stan ogólny,
- stan zaawansowania choroby (stopień III i IV),
- obecność zmiany masywnej i objawów systemowych, a także
- morfologiczny wariant blastoidalny MCL [22].

Na podstawie klinicznych czynników ryzyka (wieku, stanu sprawności wg ECOG, aktywności dehydrogenazy mleczanowej oraz liczby leukocytów we krwi obwodowej) powstało narzędzie do określenia rokowania w MCL – indeks MIPI (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). MIPI pozwala wyodrębnić 3 znaczące klinicznie grupy ryzyka (Tabela 13). Najsilniejszym

biologicznym czynnikiem rokowniczym w MCL jest odsetek komórek wykazujących ekspresję Ki-67. Większość pacjentów umiera w ciągu około 1 roku, gdy wskaźnik proliferacji przekracza u nich 40% [22]. Wskaźnik MIPI-c stanowi połączenie indeksu Ki-67 i MIPI (Tabela 14) [18, 69].

Aberracje związane z genem TP53 są związane z gorszym rokowaniem zarówno w momencie rozpoznania, jak i nawrotu choroby. Innymi czynnikami mającymi niekorzystny wpływ na przeżywalność pacjentów z MCL są: zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, wczesny postęp choroby, występujący w ciągu 6–24 mies. oraz oporność na leczenie [18].

Tabela 13.
Uproszczony wskaźnik MIPI [22]

Punktacja*	Wiek	Stopień sprawności wg ECOG	LDH/ULN (jm./l)	Liczba leukocytów (g/l)
0	<50	0–1	<0,67	<6,7
1	50–59	x	0,67–0,99	6,7–9,999
2	60–69	2–4	1,0–1,49	10,0–14,999
3	≥70	x	≥1,5	≥15,0

* Suma punktów: 0–3: niskie ryzyko; 4–5: średnie ryzyko; 6–11: wysokie ryzyko

LDH/ULN – iloraz wartości aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *Lactate dehydrogenase*) i jej górnej granicy normy (ang. *Upper limit of normal*).

Tabela 14.
Wskaźnik MIPI-c [69]

Grupa ryzyka (suma wag)	Grupa ryzyka wg MIPI (waga w MIPI-c)	Indeks Ki-67 (waga w MIPI-c)
Niskie (0)	Niskie (0)	<30% (0)
Niskie do umiarkowanego (1)	Niskie (0)	≥30% (1)
Niskie do umiarkowanego (1)	Umiarkowane (1)	<30% (0)
Umiarkowane do wysokiego (2)	Umiarkowane (1)	≥30% (1)
Umiarkowane do wysokiego (2)	Wysokie (2)	<30% (0)
Wysokie (3)	Wysokie (2)	≥30% (1)

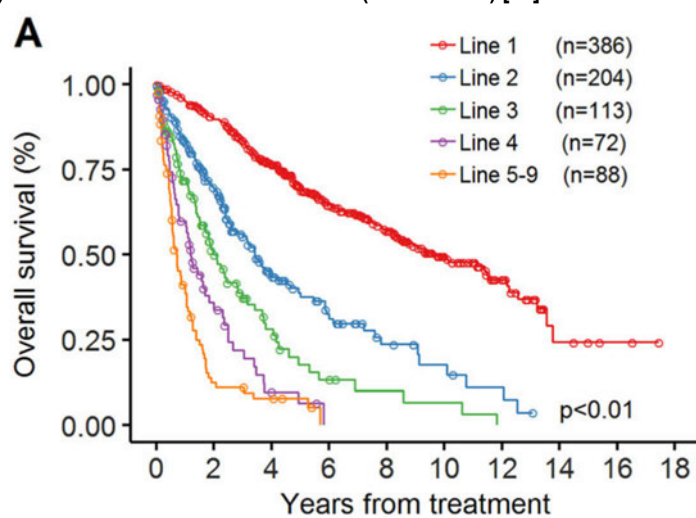
Mediana przeżycia pacjentów z MCL wynosi około 3–6 lat [11, 70]. U pacjentów z MCL po każdym kolejnym nawrocie choroby obserwuje się znaczące skrócenie czasu odpowiedzi na leczenie oraz mediany przeżycia wolnego od progresji choroby, a w efekcie również pogorszeniu ulega ich rokowanie.

Zgodnie z danymi z retrospektywnej analizy z udziałem 404 pacjentów z MCL, w której 46% chorych przeszło ASCT, mediana przeżycia całkowitego do pierwszego nawrotu wyniosła 9,7 lat. Występowanie każdego kolejnego nawrotu MCL wiązało się ze skróceniem mediany przeżycia całkowitego odpowiednio do 47,4 mies., 25,2 mies. i 14,4 mies. **Największy spadek w szacowanym przeżyciu całkowitym odnotowuje się między pierwszą, a drugą linią leczenia MCL, co potwierdza konieczność stosowania najskuteczniejszych terapii już na samym początku ścieżki leczenia** (Wykres 3). Istnieje zatem duża potrzeba wydłużenia przeżycia całkowitego u nowo zdiagnozowanych, młodszych pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT [71].

W retrospektywnej analizie Kumar 2019 wykazano, że u pacjentów z MCL przeżycie wolne od progresji choroby skraca się po każdym kolejnym nawrocie choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby do pierwszego nawrotu MCL wyniosła 4 lata, a po każdej kolejnej po otrzymaniu kolejnych linii leczenia ulegała skróceniu odpowiednio do 14 mies., 6,5 mies. oraz 5 mies. Między pierwszą, a drugą linią leczenia MCL widoczny jest największy spadek w szacowanym czasie przeżycia wolnego od progresji choroby, co wskazuje, że istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie do dostępu do skuteczniejszych terapii już od pierwszej linii leczenia MCL (Wykres 4) [71].

Wykres 3.

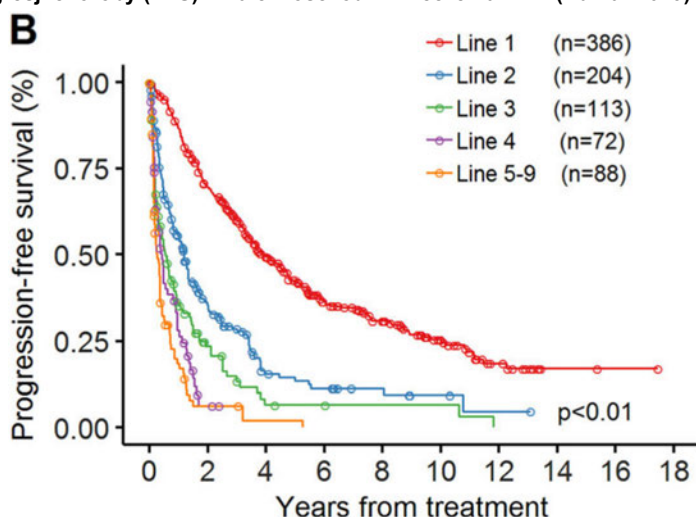
Przeżycie całkowite (OS) w zależności od linii leczenia MCL (Kumar 2019) [71]



Źródło wykresu: Kumar 2019 [71].

Wykres 4.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od linii leczenia MCL (Kumar 2019) [71]



Źródło wykresu: Kumar 2019 [71].

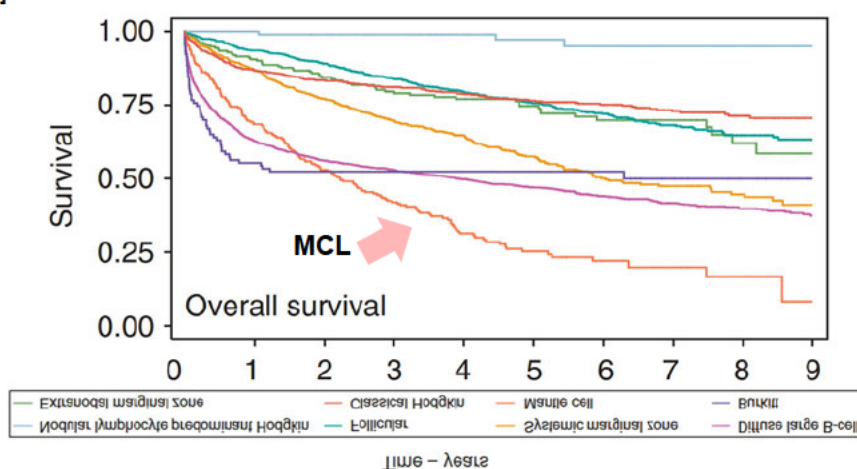
Nawet u pacjentów kwalifikujących się do ASCT, diagnoza MCL jest związana ze znacznym skróceniem szacowanej długości życia w porównaniu z populacją ogólną. W fińskim badaniu obejmującym 160 pacjentów z MCL mediana wieku chorych wyniosła 56 lat. Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 11,4 lat, mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z MCL, którzy w ramach

1. linii leczenia otrzymali ASCT wyniosła 12,7 lat [54]. Zgodnie z danymi Eurostat szacowana długość życia osób żyjących w Unii Europejskiej w 2024 roku wyniosła 81,7 lat [72]. Tym samym, przeżycie całkowite pacjentów z MCL może być krótsze nawet o 13 lat w porównaniu z przeżyciem osób w ogólnej europejskiej populacji [54, 72].

Pacjenci z MCL mają gorsze rokowanie w porównaniu z chorymi u których zdiagnozowano inne chłoniaki. Zgodnie z brytyjskimi danymi HMRN (ang. *Haematological Malignancy Research Network*) z lat 2004–2012, przeżycie całkowite pacjentów z MCL było krótsze w porównaniu z przeżyciem całkowitym pacjentów chorujących na inne chłoniaki (Wykres 5) [73].

Wykres 5.

Przeżycie całkowite (OS) w zależności od typu chłoniaka w populacji brytyjskiej – dane HMRN z lat 2004–2012 (Smith 2015) [73]



Dane HMRN (ang. *Haematological Malignancy Research Network*) z lat 2004–2012 obejmowały 5 796 przypadków chłoniaków. Źródło wykresu: Smith 2015 [73].

W retrospektywnym kohortowym badaniu Martin 2023, analizowano dane z lat 2022–2021 zgromadzone dla ponad 1,2 tys. amerykańskich pacjentów z MCL. Zgodnie z danymi pochodzącymi z bazy Flatiron dla pacjentów z MCL, którzy spełniali kryteria kwalifikacji do ASCT, przebycie ASCT nie przyczyniło się do istotnego statystycznie przedłużenia przeżycia całkowitego (HR = 0,86 [0,63; 1,18]; p = 0,4), ani do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do następnego leczenia (HR = 0,84 [0,68; 1,03]; p = 0,10) w porównaniu z brakiem przeszczepu [27].

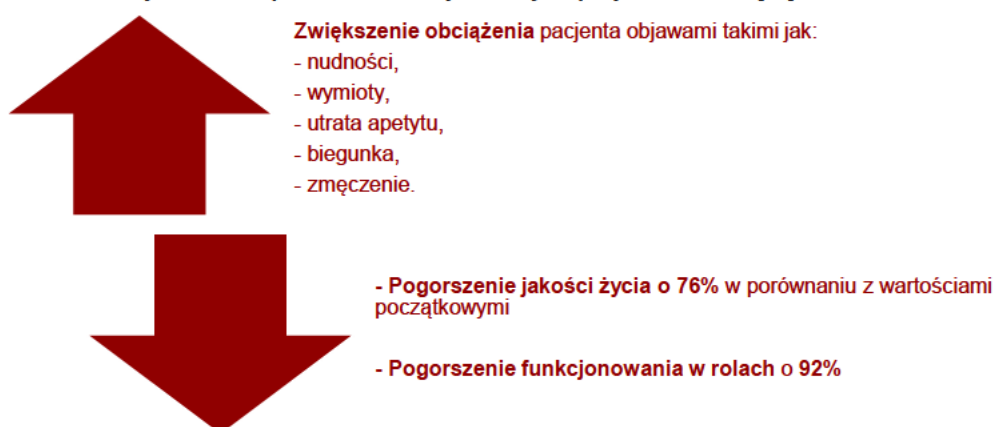
ASCT stanowi opcję terapeutyczną o ograniczonej skuteczności długoterminowej i istotnym obciążeniu toksyczności pacjentów spełniających kryteria do przebycia tego rodzaju przeszczepu. Istnieje wysoka, niezaspokojona potrzeba dotycząca dostępu do skuteczniejszych terapii pierwszej linii MCL, umożliwiających opóźnienie progresji oraz uzyskanie długotrwałej oraz głębokiej odpowiedzi na leczenie przy akceptowalnym poziomie toksyczności [24, 28].

2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

W momencie rozpoznania u większości chorych z MCL stwierdza się III–IV stopień choroby [11]. Pacjenci z MCL doświadczają różnych objawów (m.in. bólu, przewlekłego zmęczenia, gorączki, czy nocnych potów) o zróżnicowanym nasileniu, które sprawiają, że podstawowe aktywności w życiu codziennym mogą wymagać ogromnego wysiłku chorego. Chorzy czują się wyczerpani fizycznie. W zależności od umiejscowienia choroby, pacjenci mogą odczuwać dyskomfort w obrębie jamy brzusznej lub doświadczać problemów z oddychaniem. Chorzy doświadczają lęku, smutku oraz poczucia utraty kontroli nad własnym życiem. Pogorszeniu ulegają również relacje z bliskimi, a pacjenci często izolują się od otoczenia. MCL prowadzi także do ograniczenia życia zawodowego, co niesie za sobą konsekwencje finansowe [10, 74].

Oprócz samej choroby, także wieloetapowe leczenie z procedurą ASCT znacząco wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów z MCL. Pacjenci doświadczają izolacji związanej z długotrwałą hospitalizacją związaną z otrzymaniem wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepieniem [75]. W badaniu obejmującym 111 szwedzkich pacjentów wykazano, że przejście ASCT wiązało się z większym obciążeniem chorego w związku z występowaniem nudności, wymiotów, utraty apetytu, zmęczenia oraz biegunki. Ponadto, ASCT wiązało się z pogorszeniem jakości życia u chorych o 76% w porównaniu z wartościami początkowymi. Jakość życia tych pacjentów powróciła do wartości wyjściowych dopiero po 2 mies. U chorych odnotowano również pogorszenie funkcjonowania w rolach tj. możliwość uczestniczenia w pracy, codziennych czynnościach i spędzaniu wolnego czasu o 92% (Rysunek 4) [40].

Rysunek 4.
Wpływ wysokodawkowej chemioterapii oraz ASCT na jakość życia pacjentów z MCL [40]

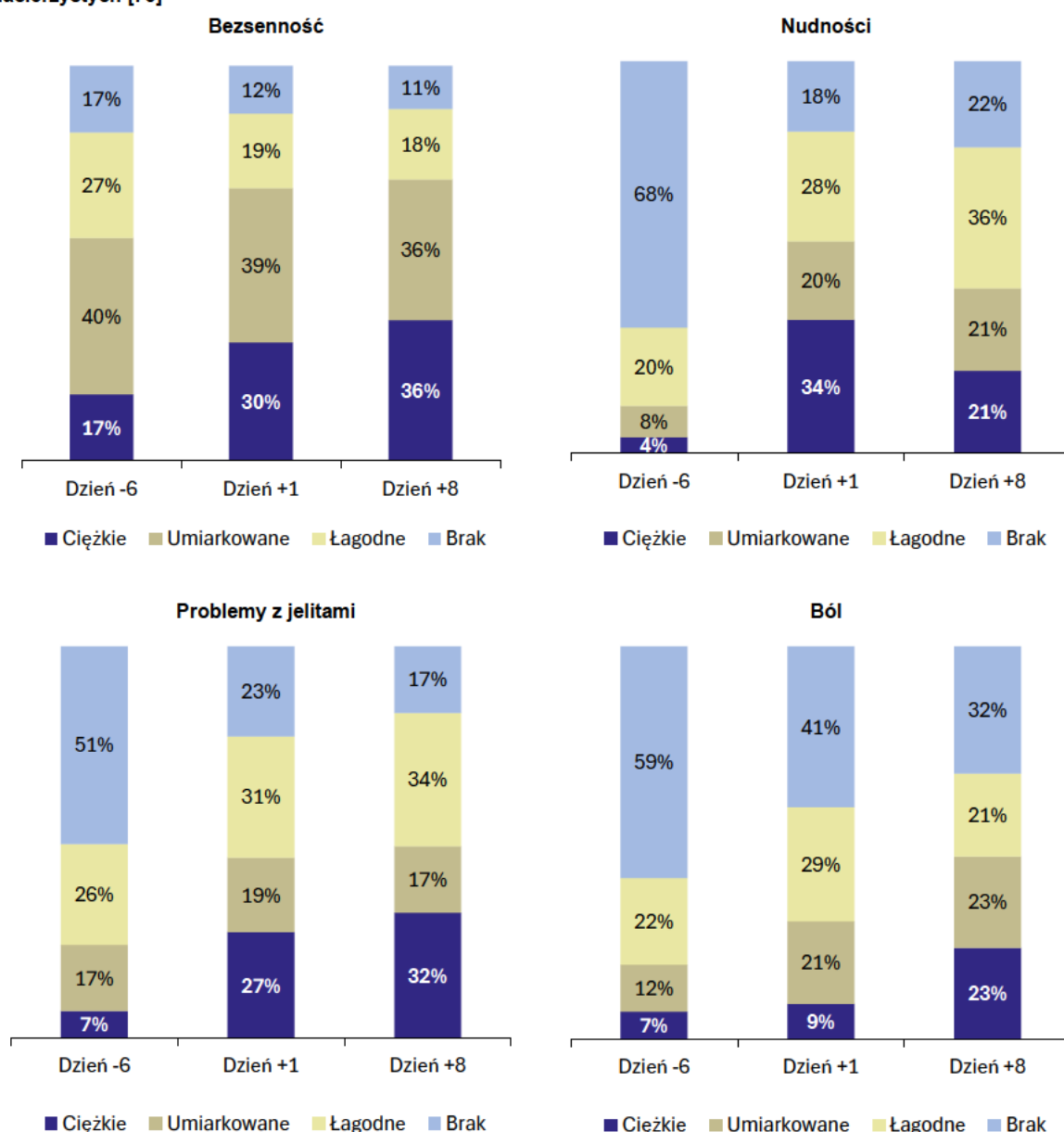


Pacjenci z MCL, którzy stosują chemioterapię wysokodawkową, a następnie przechodzą przeszczepienie, doświadczają objawów depresji oraz szeregu objawów pogarszających jakość ich życia. W amerykańskim, jednośrodkowym badaniu włączono 90 pacjentów, którzy przebyli autologiczny lub allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych. Jakość życia pacjentów hospitalizowanych w związku z przeszczepem oraz ich opiekunów oceniano za pomocą szpitalnej skali lęku i depresji (HADS, ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) oraz skali FACT-

BMT (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - BMT*). W badaniu odnotowano gwałtowne pogorszenie jakości życia i znaczne nasilenie objawów depresji w trakcie hospitalizacji, a także wskazanie szeregu typowych objawów występujących w tym okresie takich, jak bezsenność, nudności, problemy z jelitami, czy ból (Wykres 6) [75].

Ponad jedna czwarta pacjentów z MCL spełniających kryteria do przeszczepu nie może lub nie chce poddać się ASCT. Zgodnie z wynikami badań, w których raportowano odsetki pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT, przeszczepienie zostało wykonane u 45–75% tych pacjentów, co podkreśla niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej grupie chorych [76, 77].

Wykres 6.
Objawy występujące podczas pobytu w szpitalu u pacjentów, którzy przebyli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [75]



Wykresy na podstawie El-Jawahri 2015 [75].

Zachorowanie na MCL wpływa na życie zawodowe pacjentów oraz koszty pośrednie związane ze świadczeniami społecznymi jak m.in. renty. W Polsce według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) rozlane NHL (ICD-10: C83) oraz inne i nieokreślone NHL (ICD-10: C85) w 2025 roku były powodem wydania blisko 6 tys. zaświadczeń dotyczących czasowej niezdolności do pracy, co przelożyło się na blisko 111 tys. dni absencji chorobowej pracowników. Z powodu rozlanych NHL oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85) w 2025 roku wydano łącznie 162 pierwszorazowych orzeczeń rentowych, a ponowne orzeczenia rentowe z tytułu niezdolności do pracy otrzymało łącznie 312 pacjentów (Tabela 15) [78].

Tabela 15.
Świadczenia ZUS wydane w latach 2021–2025 z powodu rozlanego NHL oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85) [78]

Rodzaj świadczenia ZUS		Kod ICD-10	Liczba wydanych zaświadczeń:				
			2021 rok	2022 rok	2023 rok	2024 rok	2025 rok
Absencja chorobowa	Liczba zaświadczeń lekarskich	C83	1 571	1 825	2 036	2 290	2 529
		C85	2 910	2 990	2 936	2 751	3 166
	Liczba dni absencji chorobowej	C83	34 745	40 356	44 118	48 242	53 349
		C85	60 580	60 511	54 566	49 664	57 365
Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe)		C83	60	58	76	77	71
		C85	124	84	78	74	91
Orzeczenie rentowe (ponowne)		C83	156	157	133	121	146
		C85	257	218	193	177	166

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym MCL spełniających kryteria do ASCT zidentyfikowano 6 opracowań zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tabela 16).

Tabela 16.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MCL [18, 24, 36–39]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Romejko-Jarosińska 2025*	Aktualna praktyka kliniczna w MCL w Polsce	2025	[18]
Wytyczne zagraniczne**			
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w chłoniakach	2025	[37]
European Hematology Association - EU MCL network (EHA-EU MCL)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w MCL	2025	[24]
European Society for Medical Oncology (ESMO) Living Guideline	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w MCL	2026	[38]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w chłoniakach	2025	[39]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w chłoniakach z komórek B	2026	[36]

* Warunkowo uwzględniono pracę poglądową Romejko-Jarosińska 2025 [18], dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, ponieważ zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) pochodzą z 2020 roku i nie obejmowały wskazania MCL.

** Z uwagi na datę rejestracji IBR we wnioskowanym wskazaniu, wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych nie wcześniej niż w 2025 roku.

W wydanych zaleceniach podkreśla się, że dotychczasowe leczenie standardowe obejmująca przebycie ASCT stanowi obciążającą pacjenta opcję terapeutyczną. Zgodnie z wytycznymi odchodzi się od rutynowego przeprowadzania ASCT, a w pierwszej linii leczenia młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowane jest zastosowanie schematu zawierającego inhibitor kinazy Brutona, bez procedury ASCT. Rekomendowana terapia obejmuje stosowanie leczenia indukującego ibrutinibem w skojarzeniu ze schematem R-CHOP na przemian ze schematem R-DHAP lub (alternatywnie) ze schematem R-DHAOx, a następnie monoterapii podtrzymującej ibrutinibem i opcjonalnego leczenia podtrzymującego rytuksymabem [18, 24, 36–39].

W rekomendacjach wskazano, że do zmiany paradygmatu leczenia – tj. możliwości uniknięcia leczenia z wykorzystaniem ASCT – przyczyniły się wyniki badania **TRIANGLE**, w którym wykazano, że stosowanie schematu z ibrutinibem w porównaniu ze standardowymi schematami leczenia obejmującymi przebycie przeszczepienia, jest związane z korzyścią kliniczną odnośnie do skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii. Schemat z ibrutinibem pozwala uniknąć obciążenia pacjenta procedurą związaną z przebyciem przeszczepienia i tym samym rola ASCT w 1. linii leczenia pacjentów z MCL uległa znacznemu zmniejszeniu. Wyniki badania TRIANGLE wskazały, że leczenie podtrzymujące obejmujące przyjmowanie ibrutinibu jest skuteczną opcją terapeutyczną. Zgodnie z rekomendacjami, ibrutinib może być również stosowany w ramach leczenia podtrzymującego w skojarzeniu z rytuksymabem [18, 24, 36–39].

Jeżeli w 1. linii leczenia pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT nie jest możliwe zastosowanie inhibitorów kinazy Brutona, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej możliwe jest leczenie z wykorzystaniem:

- leczenia indukującego, obejmującego otrzymanie:
 - protokołu Nordic (stosowanie naprzemiennie schematów maxi-R-CHOP oraz R-DHA),
 - protokołu LyMA (schemat R-DHAP lub R-DHAOx, a następnie stosowanie schematu R-CHOP),
 - schematu HyperCVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna i deksametazon stosowane naprzemiennie z metotreksatem i cytarabiną) lub
 - schematu R-BAC (przyjmowanie rytuksymabu, bendamustyny i cytarabiny),
- a następnie przebycia ASCT i leczenia podtrzymującego rytuksymabem [18, 24, 36–39].

Tabela 17.

Przegląd terapii zalecanych dla chorych z nowo zdiagnozowanym MCL spełniających kryteria do ASCT [18, 24, 36–39]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Rekomendowane interwencje
Romejko-Jarosińska 2025 [18]	Rekomendowane leczenie indukujące to: • schemat R-CHOP podawany naprzemiennie ze schematem R-DHA, stosowanym w połączeniu ze związkami platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) – możliwość stosowania ww. schematów wraz z ibrutinibem^a, • schematy maxi-R-CHOP oraz R-HAD stosowane naprzemiennie, • schemat R-DHAP lub R-DHAOx stosowany przez 4 cykle, a następnie schemat R-CHOP, • schemat Hyper-CVAD lub • schemat R-BAC. U chorych, którzy nie uzyskali negatywizacji MRD po leczeniu indukującym przeprowadzane jest ASCT. Leczenie podtrzymujące jest stosowane niezależnie od przejścia przeszczepu. Obejmuje ono stosowanie RTX przez 3 lata. U pacjentów stosujących leczenie indukujące z zastosowaniem inhibitora kinazy Brutona leczenie podtrzymujące obejmuje otrzymywanie ibrutinibu^a (przez 2 lata) w skojarzeniu z RTX (przez 3 lata).
AHS 2025 [37]	• Leczenie indukujące ibrutinibem stosowanym w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP), a następnie stosowanie leczenia podtrzymującego ibrutinibem (przez 2 lata) w skojarzeniu z RTX (przez 3 lata); - leczenie indukujące schematem R-CHOP podawanym naprzemiennie ze schematem R-DHAP, a następnie przejście (opcjonalnie) ASCT i stosowanie leczenia podtrzymującego RTX przez 3 lata
EHA-EU MCL 2025 [24]	• Leczenie indukujące ibrutinibem stosowanym w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx), a następnie stosowanie leczenia podtrzymującego ibrutinibem (przez 2 lata) w skojarzeniu z RTX (przez 3 lata); - leczenie indukujące: ○ schematem R-DHAP, ○ schematem R-CHOP stosowanym na przemian z R-DHAP, ○ naprzemiennie stosowanymi schematami maxi-R-CHOP oraz R-HAD lub ○ schematem R-DHAOx, - a następnie przejście ASCT^c i stosowanie leczenia podtrzymującego RTX (przez 3 lata).
ESMO Living Guideline 2026 [38] / ESMO 2025 [39]	<u>Preferowane</u> opcje leczenia indukującego to: • stosowanie ibrutinibu w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx), • naprzemiennie stosowanie schematów maxi-R-CHOP oraz R-DHA, • stosowanie schematu R-HAD w połączeniu ze związkami platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) przez 4 cykle, a następnie schematu R-CHOP lub • otrzymywanie schematu BR^d, a następnie stosowanie rytuksymabu i cytarabiny. <u>Innym rekomendowanym</u> schematem leczenia indukującego jest R-BAC. Po leczeniu indukującym pacjenci mogą przejść ASCT^c. Leczenie podtrzymujące obejmuje otrzymywanie przez 2 lata inhibitorów kinazy Brutona (ibrutinib, akalabrutynib lub zanubrutynib) w skojarzeniu z RTX (przez 3 lata).
NCCN 2026 [36]	<u>Preferowane</u> opcje leczenia indukującego to: • stosowanie ibrutinibu w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx), • naprzemiennie stosowanie schematów maxi-R-CHOP oraz R-DHA, • stosowanie schematu R-HAD w połączeniu ze związkami platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) przez 4 cykle, a następnie schematu R-CHOP lub • otrzymywanie schematu BR^d, a następnie stosowanie rytuksymabu i cytarabiny. <u>Innym rekomendowanym</u> schematem leczenia indukującego jest R-BAC. Po leczeniu indukującym pacjenci mogą przejść ASCT^c. Leczenie podtrzymujące obejmuje otrzymywanie przez 2 lata inhibitorów kinazy Brutona (ibrutinib, akalabrutynib lub zanubrutynib) w skojarzeniu z RTX (przez 3 lata).

a) Stosowanie inhibitorów kinazy Brutona w 1. linii leczenia MCL nie jest aktualnie finansowane w Polsce.

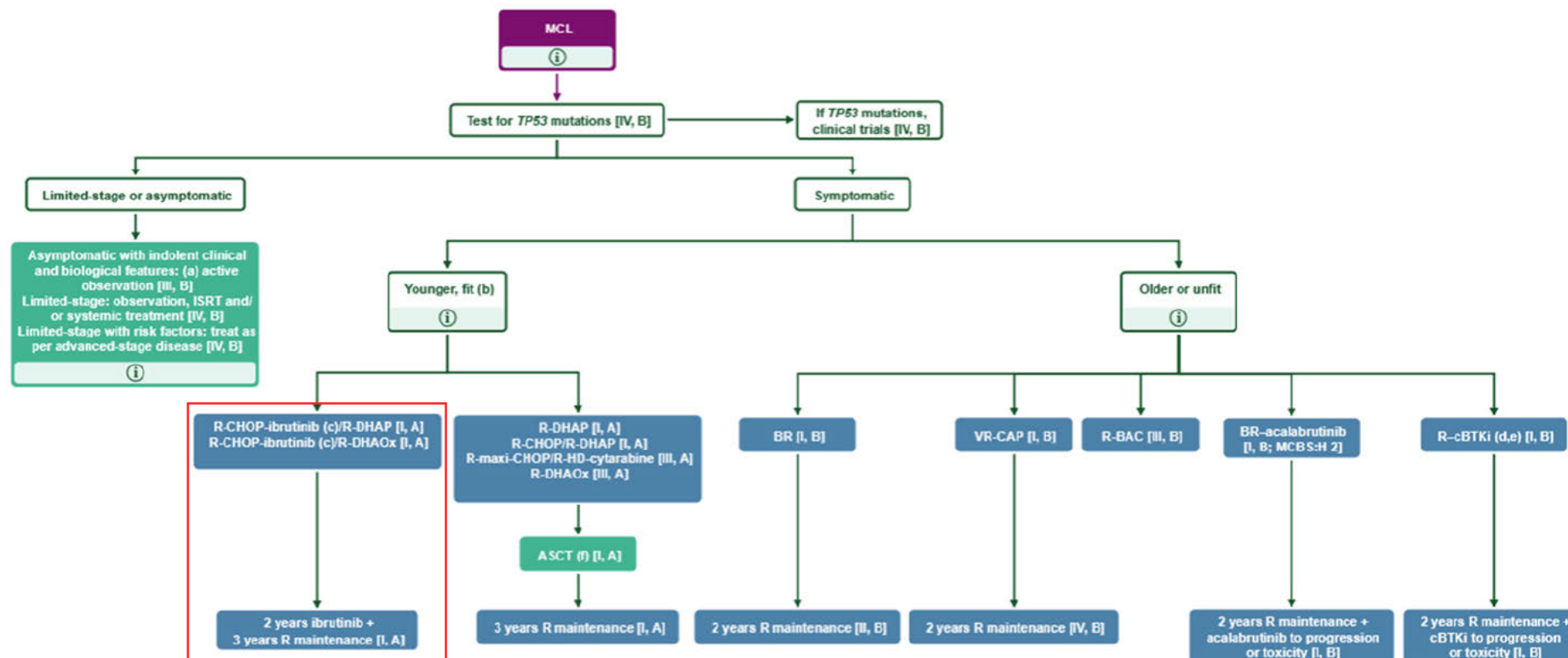
b) W 1. linii leczenia pacjentów z MCL preferowane są schematy obejmujące inhibitory kinazy Brutona (w zależności od ich dostępności i preferencji).

c) U pacjentów z negatywną minimalną chorobą resztkową (MRD na poziomie 10^{-5}) można odstąpić od wykonania ASCT.

d) W wytycznych wskazano, że istnieją sprzeczne dane dotyczące stosowania bendamustyny u pacjentów spełniających kryteria do ASCT, dlatego powinna być u tych chorych stosowana z ostrożnością.

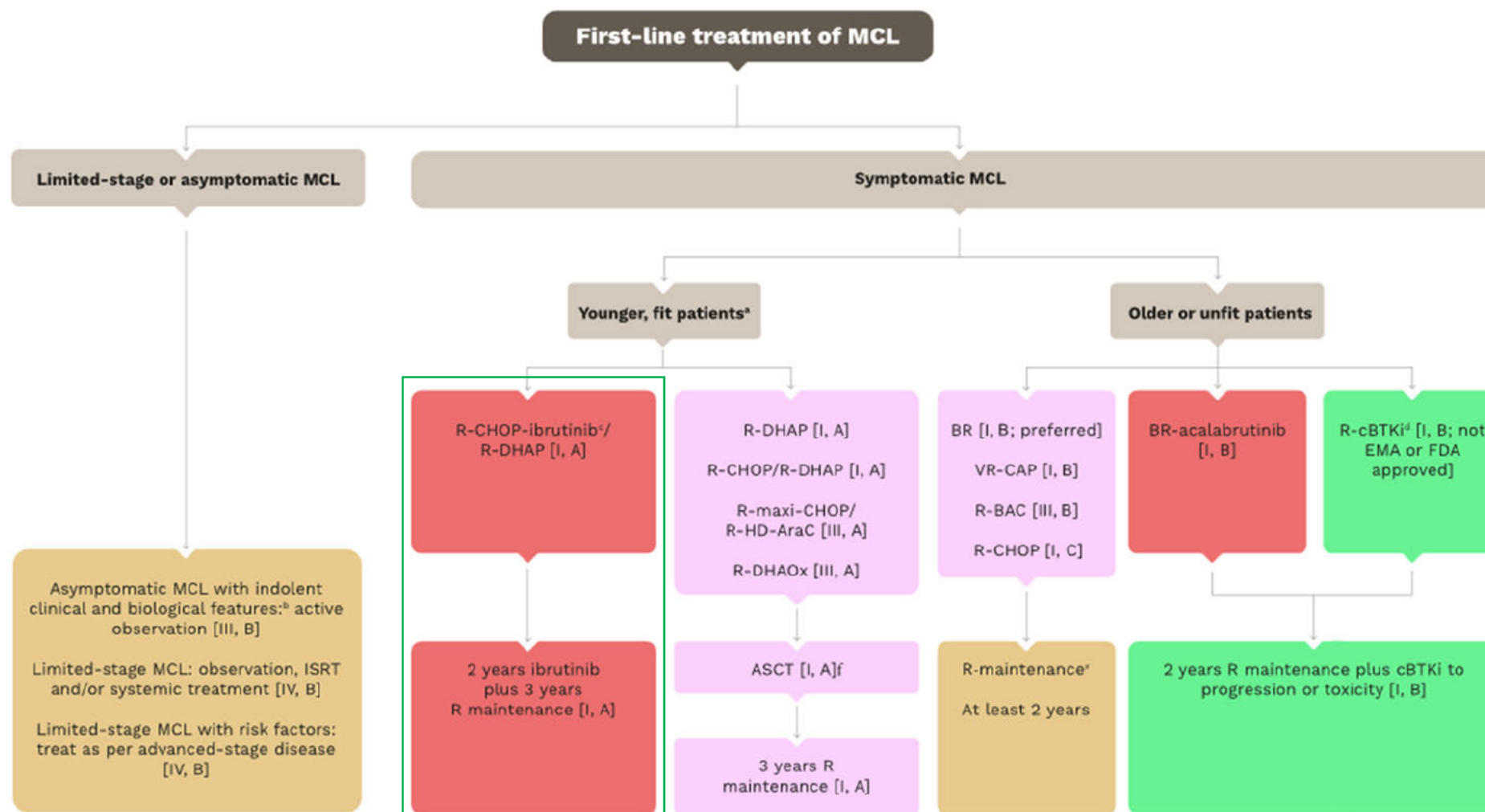
BR – bendamustyna, rytuksymab; Hyper-CVAD – cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina; MRD – minimalna choroba resztkowa (ang. *Minimal residual disease*); R-BAC – rytuksymab, bendamustyna, cytarabina; R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; R-DHAOx – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna; R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna; R-HAD – rytuksymab, deksametazon, cytarabina; RTX – rytuksymab.

Rysunek 5.
Zalecenia ESMO dotyczące pierwszej linii leczenia stosowanego u chorych z MCL [38]



* W 1. linii leczenia młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowane jest zastosowanie schematu zawierającego inhibitor kinazy Brutona.
Źródło grafiki: ESMO Living Guideline 2026 (v 1.1) [38].

Rysunek 6.
Zalecenia EHA-EU MCL 2025 dotyczące pierwszej linii leczenia stosowanego u chorych z MCL [24]



^a W 1. linii leczenia młodszych pacjentów w dobrym stanie ogólnym preferowane jest zastosowanie schematu zawierającego inhibitor kinazy Brutona.
Źródło grafiki: EHA-EU MCL 2025 [24].

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2026 roku w Polsce leczenie MCL odbywa się w ramach:

- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego),
- katalogu otwartego (załącznik A) [3].

W ramach katalogu chemioterapii w Polsce we wskazaniu MCL (ICD-10: C83.1, C83.8 oraz C85.7) finansowane są m.in. rytuksymab i cytarabina, wchodzące w skład schematów immunochemioterapii stosowanych w pierwszej linii leczenia, a także szereg innych chemioterapeutyków (Tabela 18) [3].

W ramach katalogu otwartego refundacji we wskazaniu MCL (ICD-10: C83.1, C83.8 oraz C85.7) podlegają prednizolon i deksametazon, które wchodzą w skład większości zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej schematów immunochemioterapii (m.in. R-CHOP, R-DHAP, R-DHA0x) stosowanych w pierwszej linii leczenia (Tabela 19) [3].

Ibrutinib jest rekomendowany w wytycznych praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT [18, 24, 36–39]. Aktualnie produkt leczniczy Imbruvica® jest refundowany w ramach programu lekowego B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” u pacjentów z opornym lub nawrotowym MCL. Refundacja ibrutinibu w pierwszej linii leczenia MCL u chorych spełniających kryteria do ASCT pozostaje niezaspokojoną potrzebą medyczną [3].

Procedura ASCT jest objęta finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach grupy JGP S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych zgodnie ze Statystykami NFZ.

Tabela 18.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu MCL (ICD-10: C85.7) [3, 79]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL*	Kat. Dost.	OD
Bendamustyna ^{a, #}	Bendamustine Accord, Bendamustine Eugia, Bendamustine Glenmark	Rp	B
Bleomycyna	Bleomedac	Lz	B
Chlorambucyl	Leukeran	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL*	Kat. Dost.	OD
Cyklofosfamid	Endoxan proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200 mg oraz 1000 mg, Cyclophosphamide Sandoz	Lz	B
	Endoxan tabletki drażowane 50 mg	Rp	
Cytarabina	Alexan	Lz	B
Dakarbazyna	Detimedac	Rp	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	
Doksorubicyna liposomalna ^b	Myocet liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin-Ebewe, Epirubicin Accord	Lz	B
Etopozyd	Etopozyd Accord	Lz	B
	Etoposid-Ebewe	Rp	
Fludarabina	Fludara	Rp	B
Hydroksykarbamid	Hydroxycarbamid Teva, Hydroxyurea medac	Rp	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Karboplatyna ^{##}	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	
Kladrybina	Biodribin	Lz	B
Melfalan	Alkeran	Rp	B
Merkaptopuryna	Mercaptopurinum VIS	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	
Oksaliplatyna [#]	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatinum Accord	Lz	B
Pegaspargaza	Oncaspar	Rpz	B
Pteryksafor ^c	Mozobil, Plerixafor Accord, Plerixafor Biofar, Plerixafor MSN	Rpz	B
Rytuksymab	Riximyo, Ruxience, Truxima	Rpz	B
Tioguanina	Lanvis	Rp	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B

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

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

Dotyczy kodów ICD-10 C83.1, C85.7.

Dotyczy kodów ICD-10 C83 i C85.

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

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

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

Tabela 19.
Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MCL [3, 79]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją (zgodny z ChPL)	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Kat. Dost.	OD
Deksametazon	Dexamethasone Krka, Pabi-Dexamethason (4 mg, 8 mg, 20 mg)	Leczenie chłoniaka niezłazmowego w połączeniu z innymi lekami [80–83].	• nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające – w przypadkach innych niż określone w ChPL; • nowotwory złośliwe – premedykacja – w przypadkach innych niż określone w ChPL	Rp	R
	Demezon, Dexamethasone Zentiva	Nowotwory złośliwe [84, 85].			
	Pabi-Dexamethason (0,5 mg, 1 mg)	Choroby reagujące na leczenie glikokortykosteroidami [86].			
Prednizolon	Encortolon, Predasol	Choroby nowotworowe z równoczesnym leczeniem przeciwnowotworowym lub paliatywnym: leczenie chłoniaków u dorosłych [87, 88].	• autoimmunizacyjne zapalenie trzustki u dzieci do 18 roku życia; • eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia	Rp	R
Prednizon	Encorton	Nowotwory złośliwe [89].	x	Rp	B do limitu

B – bezpłatne dla pacjenta; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; OD – odpłatność; R – ryczałt; Rp – wydawane z przepisu lekarza.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA, dotyczących finansowania IBR w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT, przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Kanadzie (CDA-AMC / CADTH).

Agencje AOTMiT, SMC, IQWiG i PBAC nie wydały jeszcze rekomendacji finansowej dla omawianej interwencji, przy czym brytyjska agencja jest obecnie w toku przeprowadzania oceny [90].

Francuska agencja w listopadzie 2025 roku opublikowała **pozytywną rekomendację** dotyczącą stosowania leku Imbruvica® w skojarzeniu ze schematem R-CHOP stosowanym naprzemiennie z protokołem R-DHAP lub R-DHAox, a następnie w monoterapii. Agencja zaznaczyła, że w badaniu klinicznym fazy III TRIANGLE odnotowano korzyści kliniczne wynikające z włączenia ibrutynibu do pierwszej linii terapii u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT. Wskazano, że zastosowanie immunochemioterapii w skojarzeniu z ibrutynibem w porównaniu do standardowej terapii obejmującej procedurę ASCT przyczyniło się do istotnego statystycznie przedłużenia przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia (HR = 0,64 [0,43; 0,95] dla 98,33-procentowego przedziału ufności), przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,64 [0,43; 0,97] dla 95-przedziału ufności) i przeżycia całkowitego pacjentów (HR = 0,52 [0,34; 0,80] dla 95-przedziału ufności; Tabela 20) [91, 92].

Agencja kanadyjska w grudniu 2025 roku również opublikowała **pozytywną rekomendację** dotyczącą refundacji leku Imbruvica® w skojarzeniu z immunochemioterapią, stosowaną w pierwszej linii terapii u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT. Agencja zaznaczyła, że w badaniu TRIANGLE wykazano, że stosowanie ibrutynibu w porównaniu ze standardową terapią wiązało się z istotnym

statystycznie przedłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby. Agencja podkreśliła znaczenie terapii ibrutinibem jako odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby medyczne chorych z nowo zdiagnozowanym MCL. Stosowanie ibrutinibu przede wszystkim przyczyniłoby się do uniknięcia procedury ASCT, który jest związany z ryzykiem infekcji u chorych z MCL. Zwrócono również uwagę, że ze względu na drogę podania leku Imbruvica®, jego stosowanie może przyczynić się do poprawy odnośnie do przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentów z MCL, a także może prowadzić do ograniczenia konieczności częstych dojazdów do specjalistycznych ośrodków onkologicznych oraz leczenia w warunkach szpitalnych. Jeden z pacjentów z MCL docenił łatwość stosowania leku oraz podkreślił, że terapia ibrutinibem przyczyniła się do poprawy jego jakości życia (Tabela 20) [93, 94].

Tabela 20.
Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania IBR stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT

Agencja HTA	Rekomendacja i wskazanie (data wydania / publikacji rekomendacji)
NICE	BR, rekomendacja w trakcie przygotowania [90] (nie wskazano oczekiwanej daty wydania rekomendacji)
HAS	PR ^{a, b} [91, 92] (5 listopada 2025 roku; opublikowano 24 listopada 2025 roku)
CDA-AMC / CADTH	Warunkowa PR [93, 94] (4 grudnia 2025 roku)
AOTMIT	BR
SMC	BR
IQWiG	BR
PBAC	BR

BR – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja.

a) Korzyść kliniczna (SMR): niski; Dodatkowa korzyść kliniczna (ASMR): V.

b) Francuska agencja w dokumencie z 20 listopada 2025 roku nie wydała zgody na wczesny dostęp do schematu IBR [95].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z uprzednio nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczu (MCL, ang. *Mantle Cell Lymphoma*), którzy spełniają kryteria do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT, ang. *Autologous Stem-Cell Transplantation*) oraz kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskowana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla [29]. MCL jest chorobą rzadką i nieuleczalną o złym rokowaniu, charakteryzującą się nawrotami, gdzie okres remisji skraca się po każdej kolejnej linii leczenia [18]. Kluczowy staje się dostęp do terapii wiążących się z bardzo dobrym efektem terapeutycznym już w pierwszej linii postępowania leczniczego. Wnioskiem o refundację objęta jest grupa chorych, dla których istnieje wysoka potrzeba dostępu do terapii umożliwiającej uzyskanie długotrwałej i głębokiej remisji choroby, a także wydłużenia przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego.

6.2. Interwencja

- Ibrutinib (Imbruvica®) stosowany w skojarzeniu z immunochemioterapią (R-CHOP na przemian z R-DHAP lub R-CHOP na przemian z R-DHAOx)² przez 6 cykli leczenia, a następnie w maksymalnie 2-letniej monoterapii.

Wnioskowana interwencja jest zgodna ze wskazaniem i dawkowaniem rejestracyjnym dla ibrutinibu [29]. Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest schemat leczenia zawierający ibrutinib stosowany w leczeniu indukcyjnym i podtrzymującym, pozwalający na brak konieczności przebycia trudnego i związanego z ryzykiem powikłań przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). Stosowanie chemioterapii wysokodawkowej niezbędnej przed ASCT jest związane ze znacznym obciążeniem pacjenta, zdarzeniami niepożądanymi, ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów [42–44]. U pacjentów, którzy przebyli procedurę związaną z przeprowadzeniem ASCT występuje ryzyko wczesnego zgonu oraz pojawienia się krótko- i długoterminowej toksyczności leczenia [40, 41]. Ponadto przebycie przeszczepienia jest związane z koniecznością długiej hospitalizacji, izolacją pacjenta oraz pogorszeniem jakości jego życia [40]. U pacjentów z MCL, spełniających kryteria do tej procedury istnieje pilna, niezaspokojona potrzeba medyczna dostępu do dogodniejszych dla chorego, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych, pozwalających na przedłużenie przeżycia całkowitego oraz uniknięcie krótko- i długoterminowych komplikacji związanych z ASCT.

² R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizon, R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna, R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

6.3. Komparatory

- Terapia standardowa (ST) obejmująca postępowanie indukcyjne zawierające refundowane w Polsce schematy immunochemioterapii, a następnie przebycie ASCT, po którym następuje opcjonalne leczenie podtrzymujące rytuksymabem.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim opcja terapeutyczna, która będzie zastępowana przez ocenianą interwencję [96].

Według zaleceń praktyki klinicznej w 1. linii leczenia MCL wybór postępowania terapeutycznego zależy od spełniania kryteriów do ASCT. Pacjentom stanowiącym populację docelową, spełniającym kryteria do przeszczepu zaleca się stosowanie schematu z ibrutinibem bez procedury ASCT, a w przypadku braku dostępu do ibrutinibu – standardowe kilkietapowe leczenie zawierające procedurę ASCT.

ASCT to obecnie opcja terapeutyczna, która do niedawna stanowiła podstawę terapii w MCL, jednak jego rola jest redefiniowana i aktualne wytyczne praktyki klinicznej odchodzą od jego rutynowego stosowania u każdego pacjenta na rzecz schematów z ibrutinibem, który stanowi przedmiot analiz HTA i wniosku refundacyjnego [16, 18, 24, 36–39].

W oparciu o opublikowane zalecenia postępowania terapeutycznego w MCL, obecny status refundacyjny w Polsce oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, w ramach terapii indukcyjnej komparatorem dla ibrutinibu dodanego do immunochemioterapii są schematy:

- R-CHOP / R-DHAP,
- R-CHOP / R-DHAOx,
- R-CHOP / R-HAD,
- RB,
- R-CHOP,
- R-BAC oraz Hyper-CVAD³,

Schematy te są refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii oraz katalogu otwartego.

³ R-CHOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna oraz prednizolon

R-DHAP: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna

R-DHAOx: rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna

R-HAD: rytuksymab, deksametazon, cytarabina

RB: bendamustyna, rytuksymab

R-BAC: rytuksymab, bendamustyna, cytarabina

Hyper-CVAD: cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami zamieszczonymi w katalogu chemioterapii, stosowanie bendamustyny w I linii leczenia MCL jest refundowane u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny [3]. Z kolei najnowsze wytyczne praktyki klinicznej nie obejmują zaleceń dot. stosowania schematu RB we wnioskowanej populacji, wskazując jednak tą terapię jako jeden ze schematów stosowanych w 1. linii leczenia pacjentów niespełniających kryteriów do ASCT [24, 38].

[REDACTED]

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia,
- przeżycie całkowite pacjentów,
- przeżycie wolne od progresji choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Ibrutinib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EL01 [29].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Ibrutinib jest silnym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Tworzy on trwałe wiązanie kowalencyjne z resztą cysteiny (Cys-481) w centrum aktywnym BTK, co prowadzi do długotrwałego zahamowania jej aktywności enzymatycznej. BTK jest kluczową cząsteczką sygnałową szlaku receptora antygenowego komórek B (BCR, ang. *B-cell antigen receptor*) oraz szlaków receptorów cytokinowych, które odgrywają istotną rolę w patogenezie nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B [29].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

- Kapsułka twarda (140 mg),
- tabletki powlekane (140 mg, 280 mg, 420 mg, 560 mg) [29].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Chłoniak z komórek płaszczka

Produkt leczniczy Imbruvica® jest wskazany:

- **w skojarzeniu ze schematem R-CHOP stosowanym na przemian ze schematem R-CHOP lub R-DHAOx, a następnie jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy spełniają kryteria do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych,**
- jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka [29].

Przewlekła białaczka limfocytowa

Produkt leczniczy Imbruvica® jest wskazany:

- jako monoterapia lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową,
- jako monoterapia lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR), w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię [29].

Makroglobulinemia Waldenströma

Produkt leczniczy Imbruvica® jest wskazany:

- jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub u dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma, u których nie jest odpowiednie zastosowanie immunochemioterapii,
- w skojarzeniu z rytuksymabem w leczeniu dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma [29].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych [29].

Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL

Zalecana dawka ibrutinibu w leczeniu wcześniej nieleczzonego MCL wynosi 560 mg (cztery kapsułki) raz na dobę (Tabela 22) [29].

Produkt leczniczy Imbruvica® należy podawać doustnie raz na dobę, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego Imbruvica® razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami [29].

Tabela 22.
Schemat dawkowania produktu Imbruvica® w terapii wcześniej nieleczzonego MCL [29]

Leczenie	Numer cyklu	Leczenie	Imbruvica®
Część 1 ^a	1, 3, 5	Imbruvica® w skojarzeniu z R-CHOP ^b	W dniach 1–19
	2, 4, 6	R-DHAP ^{b,c}	Bez produktu Imbruvica®
Część 2 ^d		Imbruvica®	Raz na dobę przez 24 miesiące

R-CHOP – rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon; R-DHAP – rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna.

a) 6 cykli; każdy cykl trwa 21 dni.

b) Informacje na temat dawkowania każdego produktu leczniczego można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

c) Zamiennie z R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna).

d) Leczenie należy rozpocząć po przywróceniu prawidłowej morfologii krwi obwodowej. Rytuksymab można dodać zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- jednoczesne stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego [29].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy spełniali kryteria do ASCT i byli leczeni produktem leczniczym Imbruvica® w ramach badania klinicznego TRIANGLE przedstawiono poniżej (Tabela 23) [29].

Tabela 23.

Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ibrutinibem w ramieniu IBR w badaniu TRIANGLE* [29]

Klasyfikacja układów i narządów	N = 265 ^a			
	Częstość (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	≥3. stopień (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc ^{a, b}	16	9
		Zakażenie skóry ^a	12	3
	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6	<1
		Posocznica ^a	2	2
		Zakażenie układu moczowego	6	<1
		Zapalenie zatok ^a	6	1
	Niezbyt często	Zakażenia <i>Aspergillus</i> ^a	1	<1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Nieczerniakowy rak skóry ^a	1	<1
		Rak podstawnokomórkowy	1	<1
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Małopłytkowość ^a	69	61
		Neutropenia ^a	63	60
		Neutropenia gorączkowa	14	14
	Często	Leukocytoza	3	1
Zaburzenia układu odpornościowego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc ^a	5	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia	8	3
		Zespół lizy guza ^a	3	3
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neuropatia obwodowa ^a	35	3
		Ból głowy	11	1
	Często	Zawroty głowy	6	<1
	Niezbyt często	Przemijający napad niedokrwieny	1	0
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie	1	0
		Krwotok z oka	<1	0
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków	10	4
		Niewydolność serca ^a	2	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok ^a	14	2
		Nadciśnienie ^a	14	5
		Siniaczenie ^a	8	1
	Często	Krwawienie z nosa	6	1
		Wybroczyny	3	0

Klasyfikacja układów i narządów	N = 265 ^a			
	Częstość (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	≥3. stopień (%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Nudności	32	4
		Biegunka	28	5
		Wymioty	18	4
		Zapalenie jamy ustnej ^a	11	2
		Zaparcia	17	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Dyspepsja	8	0
	Bardzo często	Wysypka ^a	23	2
	Często	Rumień	5	0
		Onychoklacja	2	0
	Niezbędnie często	Pokrzywka	<1	0
		Obrzęk naczynioruchowy	1	0
		Zapalenie naczyń skórnych	<1	0
		Zapalenie tkanki podskórnej ^a	1	0
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy ^a	19	2
	Często	Skurcze mięśni	9	1
	Często	Bóle stawów	8	1
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	Ostre uszkodzenie nerek	11	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	22	2
	Często	Obrzęk obwodowy	5	0
Badania laboratoryjne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	16	1

* Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 265 pacjentów leczonych ibrutynibem w ramieniu IBR, którzy otrzymywali ibrutynib w dawce 560 mg raz na dobę zgodnie ze schematem leczenia w badaniu. Mediana ekspozycji na leczenie w ramieniu IBR wynosiła 28,5 mies.

a) Częstości są zaokrąglane do najbliższej liczby całkowitej.

b) Wymagane grupowanie terminów.

c) Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem.

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Imbruvica® (podmiot odpowiedzialny Janssen-Cilag International NV) otrzymał w dniu 21 października 2014 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia to 25 czerwca 2019 roku [29].

7.2. Leczenie standardowe

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest leczenie standardowe obejmujące etap leczenia indukcyjnego, procedurę ASCT i terapię podtrzymującą.

Schematy immunochemioterapii i chemioterapii indukcyjnej obecnie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, refundowane w Polsce, które stanowią aktualną praktykę w Polsce w populacji docelowej to:

- R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) / R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna),
- R-CHOP / R-DHA0x (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna),
- R-CHOP / R-HAD (rytuksymab, deksametazon, cytarabina),
- RB (bendamustyna, rytuksymab),
- R-CHOP,
- R-BAC (rytuksymab, bendamustyna, cytarabina) oraz
- Hyper-CVAD (cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon + naprzemiennie metotreksat i cytarabina).

Refundacją objęty jest też rytuksymab, stanowiący element leczenia indukcyjnego i podtrzymującego.

Procedura ASCT jest objęta finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w ramach grupy JGP S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych zgodnie ze Statystykami NFZ (Tabela 25). Wycena punktu dla tego świadczenia została określona na podstawie danych z Informatora o zawartych umowach NFZ.

Tabela 24.
Charakterystyka terapii standardowej stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu oraz kategorii dostępności [3, 79]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL ICD-10: C85.7*	Kat. Dost.	OD
Katalog chemioterapii			
Bendamustyna^{a, #}	Bendamustine Accord, Bendamustine Eugia, Bendamustine Glenmark	Rp	B
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	
Cyklofosfamid	Endoxan proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 200 mg oraz 1000 mg, Cyclophosphamide Sandoz	Lz	B
	Endoxan tabletki drażowane 50 mg	Rp	
Cytarabina	Alexan	Lz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	
Doksorubicyna liposomalna^b	Myocet liposomal	Rpz	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	
Oksaliplatyna[#]	Oxaliplatin Kabi, Oxaliplatinum Accord	Lz	B

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu MCL ICD-10: C85.7*	Kat. Dost.	OD
Rytuksymab	Riximyo, Ruxience, Truxima	Rpz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Katalog otwarty			
Deksametazon	Demezón, Dexamethasone Krka, Dexamethasone Zentiva, Pabi-Dexamethason	Rp	R
Prednizolon	Encortolon, Predasol	Rp	R
Prednizon	Encorton	Rp	B°

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

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

Dotyczy kodów ICD-10 C83.1, C85.7.

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

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

c) Bezpłatnie do limitu.

Tabela 25.
Koszt związany z ASCT

Grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji (rok 2024)	Wycena punktu	Koszt związany z ASCT
S21 – Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych	58 439	1,78 zł	104 117 zł

Bibliografia

1. Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze). Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>.
2. WHO. (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. ICD-10 Version: 2019. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C85> (25.2.2026).
3. Ministerstwo Zdrowia. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/7a0e9a8f-b956-4500-a4fa-c8b0ca769c75> (25.2.2026).
4. WHO. (2025) ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/en#/> (25.2.2026).
5. Bhatt V, Valdes R, Vose J. (2018) Mantle Cell Lymphoma. Chapter 81. Hematology. Dostęp: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357623000810> (25.2.2026).
6. AOTMiT. (2020) Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak z komórek płaszczka (ICD10: C83.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.106.2020. Data ukończenia: 3 września 2020 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/200/RPT/OT.422.106.2020_Revlimid_raport_2020.09.07_BIP.pdf (25.2.2026).
7. Global Cancer Observatory. (2022) GLOBOCAN 2022. Non-Hodgkin lymphoma. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/today/en> (25.2.2026).
8. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> (25.2.2026).
9. KRN. (2023) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (25.2.2026).
10. AOTMiT. (2022) Wniosek o objęcie refundacją leku Imbruvica (ibrutynib) ramach programu lekowego: „Ibrutynib w leczeniu chorych chłoniaka z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.42.2022. Data ukończenia: 16 listopada 2022 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/081/AWA/OT.4231.42.2022_Imbruvica_MCL_16112022_BIP_REOPTR.pdf (26.2.2026).
11. AOTMiT. (2025) Wniosek o objęcie refundacją leku Calquence (akalabrutynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Analiza weryfikacyjna. DRe.423.1.6.2025. Data ukończenia: 30 października 2025 r. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/158/AWA/158_Calquence_DRe.423.1.6.2025_AWA_BI_P_REOPTR.pdf (26.2.2026).
12. [Redacted]
13. Lymphoma Action. (2024) Mantle cell lymphoma. Dostęp: <https://lymphoma-action.org.uk/information-and-support/types-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/mantle-cell-lymphoma> (26.2.2026).
14. Juszczynski P. (2020) Wytyczne PTOK 2020. Patogeneza nowotworów układu chłonnego. Dostęp: <https://ptok.pl/artukul/21-patogeneza-nowotworow-ukladu-chlonnego> (26.2.2026).
15. Lech-Marańda E, Warzocha K. (2020) Wytyczne PTOK 2020. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaaawansowania_i_odpowi_edzi_na_leczenie_u_chorych_na_ch%C5%82oniaka_Hodgkina_i_ch%C5%82oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf (26.2.2026).
16. Jurczak W. (2019) Pokonaj Chłoniaka. Chłoniak z komórek płaszczka. Dostęp: <https://chloniak.org/chloniak-z-komerek-plaszczka-mcl/> (26.2.2026).
17. Centrum Zdrowia MedLifeCover – Zakład Patomorfologii w Krośnie. (2025) Chłoniaki. Dostęp: <https://e-histopatologia.pl/chloniaki/> (26.2.2026).
18. Romejko-Jarosińska J, Puła A. (2025) Mantle cell lymphoma — State of the art — how to treat mantle cell lymphoma in Poland in 2025? *Acta Haematologica Polonica* 56(S):102–111.
19. Prochorec-Sobieszek M. (2020) Wytyczne PTOK 2020. Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu chłonnego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.2.Klasyfikacja_i_kryteria_diagnostyczne_nowotworow_ukladu_chlonnego_200520.pdf (26.2.2026).
20. Medycyna Praktyczna. Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Interna - mały podręcznik. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/table/016_8031 (26.2.2026).
21. KRN. Chłoniak z komórek płaszczka. Objawy, wczesne wykrycie. Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/chloniak-z-komerek-plaszczka-objawy-wczesne-wykrycie> (26.2.2026).

22. Walewski J. (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Tom II. Chłoniak z komórek płaszczka. Dostęp: <https://docplayer.pl/5484717-Chloniak-z-komorek-paszczka.html> (27.2.2026).
23. Rymko M. (2025) Jak wygląda leczenie chłoniaków agresywnych? Dostęp: <https://centrumkryzysowe.org.pl/chloniaki-agresywne/jak-wyglada-leczenie-chloniakow-agresywnych/#chloniak-z-komorek-paszczka> (3.3.2026).
24. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, Cheah CY, Clark J, Doorduijn J, Eyre TA, Fehr M, Giné E, Gomes da Silva M, Klener P, Ladetto M, Ribrag V, Shpilberg O, Walewski J, et al. (2025) EHA–EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. *HemaSphere* 9(10):e70233.
25. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, Stilgenbauer S, et al. (2024) Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Dostęp: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(24\)00184-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00184-3/fulltext). *Lancet* 403(10441):2293–2306.
26. Stewart C, Owen C, Chua N, Peters A, Shafey M, Stewart DA, Puckrin R. (2023) Long-Term Remissions after First-Line Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 142(Supplement 1):3599.
27. Martin P, Cohen JB, Wang M, Kumar A, Hill B, Villa D, Switchenko JM, Kahl B, Maddocks K, Grover NS, Qi K, Parisi L, Daly K, Zhu A, Salles G. (2023) Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol* 41(3):541–554.
28. Hill BT. (2025) The End of Transplant for Mantle Cell Lymphoma. *The Hematologist*. 22 (1). Dostęp: <https://ashpublications.org/thehematologist/article/doi/10.1182/hem.V22.1.202526/535053/The-End-of-Transplant-for-Mantle-Cell-Lymphoma>.
29. EMA. ChPL Imbruvica (ibrutinib). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf (23.2.2026).
30. Chłoniak.org. Metody leczenia chłoniaków. Chemioterapia. Dostęp: <https://chloniak.org/chemioterapia-2/> (3.3.2026).
31. Chłoniak.org. Metody leczenia chłoniaków. Przeciwciała monoklonalne. Dostęp: <https://chloniak.org/przeciwciała-monoklonalne/> (3.3.2026).
32. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M, ESMO Guidelines Committee. (2017) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl_4):iv62–iv71.
33. Khouja M, Jiang L, Pal K, Stewart PJ, Regmi B, Schwarz M, Klapper W, Alig SK, Darzentas N, Kluijn-Nelemans HC, Hermine O, Dreyling M, Gonzalez de Castro D, Hoster E, Pott C. (2024) Comprehensive genetic analysis by targeted sequencing identifies risk factors and predicts patient outcome in Mantle Cell Lymphoma: results from the EU-MCL network trials. *Leukemia* 38(12):2675–2684.
34. Cohen JB, Zain JM, Kahl BS. (2017) Current Approaches to Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis, Prognosis, and Therapies. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* (37):512–525.
35. Onkopedia. (2023) Mantelzell-Lymphom. Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html> (19.3.2026).
36. NCCN. (2026) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 2.2026 — March 2, 2026. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf (3.3.2026).
37. Cancer Care Alberta, Alberta Health Services. (2025) Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002 V20. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf> (3.3.2026).
38. ESMO. (2026) ESMO Living Guideline. Lymphomas. MCL: Disease Management. First Line. v1.1 - February 2026. Dostęp: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-lymphomas/mantle-cell-lymphoma-mcl/mcl-disease-management> (3.3.2026).
39. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, Leval L de, Dreyling M, Eichenauer DA, Ferreri AJM, Giné E, Kersten MJ, Ladetto M, Specht L, Thieblemont C, Walewski J, Zucca E, Jerkeman M. (2025) Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 36(11):1263–1284.
40. Frödin U, Börjeson S, Lyth J, Lotfi K. (2011) A prospective evaluation of patients' health-related quality of life during auto-SCT: a 3-year follow-up. *Bone Marrow Transplant* 46(10):1345–1352.
41. Kerhuel L, Amorim S, Azoulay E, Thiéblemont C, Canet E. (2015) Clinical features of life-threatening complications following autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 56(11):3090–3095.
42. Smeland K, Holte H, Fagerli U-M, Bersvendsen H, Hjermstad MJ, Loge JH, Murbrach K, Linnsund MD, Fluge O, Stenehjem JS, Lund MB, Kvaloy S, Kiserud CE. (2022) Total late effect burden in long-term lymphoma

- survivors after high-dose therapy with autologous stem-cell transplant and its effect on health-related quality of life. *Haematologica* 107(11):2698–2707.
43. Giebel S. Chłoniak.org. Wysokodawkowana chemioterapia wspomagana autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych. Dostęp: <https://chloniak.org/asct/> (18.3.2026).
 44. Chłoniak.org. Odległe powikłania. Dostęp: <https://chloniak.org/odlegle-skutki/> (3.3.2026).
 45. Widmer F, Balabanov S, Soldini D, Samaras P, Gerber B, Manz MG, Goede JS. (2018) R-hyper-CVAD versus R-CHOP/cytarabine with high-dose therapy and autologous haematopoietic stem cell support in fit patients with mantle cell lymphoma: 20 years of single-center experience. *Ann Hematol* 97(2):277–287.
 46. Waszczuk-Gajda A, Penack O, Sbianchi G, Koster L, Blaise D, Reményi P, Russell N, Ljungman P, Trneny M, Mayer J, Iacobelli S, Kobbe G, Scheid C, Apperley J, Touzeau C, et al. (2022) Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study. *J Clin Med* 11(12):3541.
 47. Awada H, Gurnari C, Visconte V, Durmaz A, Kuzmanovic T, Awada H, Tu ZJ, Cook JR, Bolwell BJ, Sobecks R, Kalaycio M, Bosler D, Maciejewski JP. (2024) Clonal hematopoiesis–derived therapy-related myeloid neoplasms after autologous hematopoietic stem cell transplant for lymphoid and non-lymphoid disorders. *Leukemia* 38(6):1266–1274.
 48. Damon LE, Johnson JL, Niedzwiecki D, Cheson BD, Hurd DD, Bartlett NL, LaCasce AS, Blum KA, Byrd JC, Kelly M, Stock W, Linker CA, Canellos GP. (2009) Immunochemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation for Untreated Patients With Mantle-Cell Lymphoma: CALGB 59909. *J Clin Oncol* 27(36):6101–6108.
 49. Wullenkord R, Berning P, Niemann A-L, Wethmar K, Bergmann S, Lutz M, Schliemann C, Mesters R, Keßler T, Schmitz N, Berdel WE, Lenz G, Stelljes M. (2021) The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol* 100(11):2733–2744.
 50. Steiner N, Göbel G, Mauser L, Mühlnikel L, Fischinger M, Künz T, Willenbacher W, Hetzenauer G, Rudzki J, Nussbaumer W, Mayer W, Gunsilius E, Kircher B, Wolf D, Nachbaur D. (2023) Poor Mobilizers in Lymphoma but Not Myeloma Patients Had Significantly Poorer Progression-Free Survival after Autologous Stem Cell Transplantation: Results of a Large Retrospective, Single-Center Observational Study. *Cancers (Basel)* 15(3):608.
 51. Bhatia S, Armenian SH, Landier W. (2017) How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood* 130(11):1302–1314.
 52. Glimelius I, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, Crowther MJ, Eloranta S, Jerkeman M, Weibull CE. (2021) Unmarried or less-educated patients with mantle cell lymphoma are less likely to undergo a transplant, leading to lower survival. *Blood Adv* 5(6):1638–1647.
 53. Alwasaidi TA, Hamadah A, Altouri S, Tay J, McDiarmid S, Faught C, Allan D, Huebsch L, Bredeson C, Bence-Bruckler I. (2015) Outcomes of both abbreviated hyper-CVAD induction followed by autologous hematopoietic cell transplantation and conventional chemotherapy for mantle cell lymphoma: a 10-year single-centre experience with literature review. *Cancer Med* 4(12):1817–1827.
 54. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Råty R, Laurell A, Eloranta S, Smedby KE, Husby S, Pedersen LB, Andersen NS, Eriksson M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen GF, et al. (2016) 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 175(3):410–418.
 55. Ekberg S, Smedby KE, Albertsson-Lindblad A, Jerkeman M, Weibull CE, Glimelius I. (2023) Late effects in patients with mantle cell lymphoma treated with or without autologous stem cell transplantation. *Blood Adv* 7(5):866–874.
 56. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun C-L, Carter A, Francisco L, Forman SJ, Bhatia S, Baker KS. (2007) Late Effects in Survivors of Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 13(10):1153–1159.
 57. EMA. (2025) Assessment report. Imbruvica. International non-proprietary name: Ibrutinib. Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0092EMA/CHMP/200822/2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/imbruvica-h-c-003791-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf (27.1.2026).
 58. FDA. (2013) Highlights of prescribing information. Imbruvica™ (ibrutinib) capsules, for oral use. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/205552s000lbl.pdf (3.3.2026).
 59. Johnson & Johnson. (2013) IMBRUVICA™ (ibrutinib) Capsules Now Approved in the U.S. for Mantle Cell Lymphoma Patients Who Have Received at Least One Prior Therapy. Dostęp: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/imbruvica-ibrutinib-capsules-now-approved-in-the-us-for-mantle-cell-lymphoma-patients-who-have-received-at-least-one-prior-therapy> (3.3.2026).
 60. European Commission. (2014) Commission implementing decision of 21.10.2014 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for „IMBRUVICA - Ibrutinib”, an orphan medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141021129815/dec_129815_en.pdf (3.3.2026).

61. Johnson & Johnson. (2025) European Commission approves IMBRUVICA® (ibrutinib) as the first targeted therapy for patients with previously untreated mantle cell lymphoma who would be eligible for autologous stem cell transplant. Dostęp: <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/european-commission-approves-imbruvica-ibrutinib-as-the-first-targeted-therapy-for-patients-with-previously-untreated-mantle-cell-lymphoma-who-would-be-eligible-for-autologous-stem-cell-transplant> (3.3.2026).
62. Fernandes C, Costa e Sousa R, Santos P, Almeida C, Roque A, Pinto AL, Monteiro J, Neves A, Ramos MJ, Coutinho R, Mousinho F, Fernandes ML, Badior M, João C, Leocádio S, et al. (2025) Portuguese real-world experience with ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Front. Hematol.* 4:.
63. Obr A, Benesova K, Janikova A, Mocikova H, Belada D, Hruskova A, Vockova P, Salek D, Sykorova A, Furst T, Malarikova D, Papajik T, Trneny M, Klener P. (2023) Ibrutinib in mantle cell lymphoma: a real-world retrospective multi-center analysis of 77 patients treated in the Czech Republic. *Ann Hematol* 102(1):107–115.
64. European Comission. (2025) Commission implementing decision of 18.7.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2014)7873 final for “IMBRUVICA - Ibrutinib”, a medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250718166888/dec_166888_en.pdf (2.3.2026).
65. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, et al. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. Dostęp: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.09.2403>. *J Clin Oncol* 25(5):579–586.
66. Lech-Marañda E, Warzocha K. (2015) Evaluation of initial staging and treatment response for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients — recommendations of the International Working Group from Lugano. *Hematology in Clinical Practice* 6(3):223–232.
67. National Cancer Institute. (2025) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/trial-development> (2.3.2026).
68. MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Dostęp: <https://www.meddra.org/> (2.3.2026).
69. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H-W, Hartmann S, Loddenkemper C, Barth TFE, Brousse N, Pileri S, Rymkiewicz G, Kodet R, Stilgenbauer S, Forstpointner R, Thieblemont C, Hallek M, et al. (2016) Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol* 34(12):1386–1394.
70. Shaikh J. What Is the Survival Rate of Mantle Cell Lymphoma? MCL. Dostęp: https://www.medicinenet.com/what_is_the_survival_rate_of_mantle_cell_lymphoma/article.htm (27.2.2026).
71. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, Palomba MLM, Portlock C, Straus DJ, Noy A, Horwitz SM, Moskowitz A, Hamlin P, Moskowitz CH, Matasar MJ, et al. (2019) Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J* 9(6):50.
72. Eurostat. (2026) Life expectancy by age and sex. Dostęp: https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_mlexpec_custom_11055020/bookmark/table?lang=en&bookmarkId=8b3120c7-4116-4fa0-8cf0-4d1a45112c74&c=1713969318965 (6.3.2026).
73. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. (2015) Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 112(9):1575–1584.
74. BadaniaKliniczne.pl. Chłoniak z komórek płaszczka stadium IV – Życie z chorobą. Dostęp: <https://badaniakliniczne.pl/choroba/chloniak-z-komerek-plaszczka-stadium-iv/chloniak-z-komerek-plaszczka-stadium-iv-zycie-z-choroba/> (27.2.2026).
75. El-Jawahri A, Traeger L, Kuzmuk K, Eusebio J, Vandusen H, Shin J, Keenan T, Gallagher ER, Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Ballen KK, Spitzer TR, Graubert TA, McAfee S, et al. (2015) Quality of Life and Mood of Patients and Family Caregivers during Hospitalization for Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer* 121(6):951–959.
76. Castellino A, Wang Y, Larson MC, Maurer MJ, Link BK, Farooq U, Feldman AL, Syrbu SI, Habermann TM, Paludo J, Inwards DJ, Witzig TE, Ansell SM, Allmer C, Slager SL, et al. (2022) Evolving frontline immunochemotherapy for mantle cell lymphoma and the impact on survival outcomes. *Blood Adv* 6(4):1350–1360.
77. Yoon DH, Cho H, Sheng JCY, Kim DJ, Kang K-W, Kwak J-Y, Tan S-M, Lee J-O, Oh SY, Eom H-S, Do YR, Jeong SH, Kang HJ, Koh Y, Bunworasate U, et al. (2023) 333MO Treatment patterns in patients with mantle cell lymphoma: Updated report of the Asia-Pacific multinational retrospective registry study. *Annals of Oncology* 34:S1600–S1601.
78. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (27.2.2026).
79. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2025) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 15 grudnia 2025 r. w sprawie ogłoszenia urzędowego wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2025/98/akt.pdf (5.3.2026).

80. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Dexamethasone Krka (deksametazon) tabletki 20 mg, 40 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
81. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Dexamethasone Krka (deksametazon) tabletki 4 mg, 8 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
82. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Pabi-Dexamethason (deksametazon) tabletki 4 mg, 8 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
83. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Pabi-Dexamethason (deksametazon) tabletki 20 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
84. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Dexamethasone Zentiva (deksametazon) tabletki 0,5 mg, 1 mg, 4 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
85. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Demezon (deksametazon) tabletki 1 mg, 4 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
86. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Pabi-Dexamethason (deksametazon) tabletki 0,5 mg, 1 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
87. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Encortolon (prednizolon) 5 mg tabletki. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
88. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Predasol (prednizolon) 5 mg, 10 mg, 20 mg tabletki. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
89. Rejestr Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. ChPL. Encorton (prednizon) tabletki 1 mg. Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (5.3.2026).
90. NICE. (2025) Ibrutinib with R-CHOP for untreated mantle cell lymphoma when an autologous stem cell transplant is suitable [ID6596]. In development. Reference number: GID-TA11802. Expected publication date: TBC. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11802> (4.3.2026).
91. Haute Autorité de Santé. (2025) Avis sur les médicaments. Ibrutinib. IMBRUVICA 140 mg, 280 mg, 420 mg et 560 mg, comprimé pelliculé. Extension d'indication. Adopté par la Commission de la transparence le 5 novembre 2025. Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21498_IMBRUVICA_PIC_EI_AvisDef_CT21498.pdf (5.3.2026).
92. Haute Autorité de Santé. (2025) IMBRUVICA (ibrutinib) - Lymphome à cellules du manteau (LCM). Avis sur les médicaments. IMBRUVICA (ibrutinib) - Lymphome à cellules du manteau (LCM). Avis sur les médicaments. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3741331/fr/imbruvica-ibrutinib-lymphome-a-cellules-du-manteau-lcm (5.3.2026).
93. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC / CADTH). (2025) Reimbursement Recommendation. Ibrutinib. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0380-Ibrutinib_final.pdf (5.3.2026).
94. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CDA-AMC / CADTH). (2025) Reimbursement Review. Ibrutinib. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/ibrutinib-4> (5.3.2026).
95. Haute Autorité de Santé. (2025) Décision n° 2025.0270/DC/SEM du 20 novembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité IMBRUVICA (ibrutinib). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-11/dir9/imbruvica_decision_et_avisct_ct-ap521.pdf (5.3.2026).
96. Ministerstwo Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>. (6.2.2026).

Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Światowe oraz europejskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [7]	9
Tabela 2.	Polskie dane epidemiologiczne dotyczące NHL (ICD-10: C82–86, C96) wg GLOBOCAN 2022 [7]	10
Tabela 3.	Zachorowania i zgony z NHL (ICD-10: C82–86, C96) w latach 2019–2023 na podstawie danych KRN 2023 [9]	10
Tabela 4.	Standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów w Polsce w 2023 roku z powodu NHL (ICD-10: C82–86, C96) na podstawie danych KRN 2023 [9]	10
Tabela 5.	Chorobowość dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 C85.7, C83.1 oraz C83.8 w latach 2017–2021 wg danych NFZ [10]	11
Tabela 6.	Chorobowość i zachorowalność pacjentów (unikalne numery ID) z rozpoznaniem ICD-10 C85.7 w latach 2020–2025 wg danych NFZ [11]	11
Tabela 7.	Badania wykonywane w diagnostyce MCL [15, 16, 19]	13
Tabela 8.	Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych wg klasyfikacji z Lugano (2014) [15]	13
Tabela 9.	Skala ECOG (inaczej nazywana skalą WHO Zubroda) do oceny stanu sprawności pacjenta chorego na nowotwór [20]	14
Tabela 10.	Rodzaje terapii stosowanych w leczeniu MCL [18, 29–31]	16
Tabela 11.	Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaki według klasyfikacji z Lugano [66]	24
Tabela 12.	Ocena stanu zmian nowotworowych według kryteriów IWG z 2007 roku [65]	26
Tabela 13.	Uproszczony wskaźnik MIPI [22]	27
Tabela 14.	Wskaźnik MIPI-c [69]	27
Tabela 15.	Świadczenia ZUS wydane w latach 2021–2025 z powodu rozlanego NHL oraz innych i nieokreślonych NHL (ICD-10: C83 oraz C85) [78]	32
Tabela 16.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla MCL [18, 24, 36–39]	33
Tabela 17.	Przegląd terapii zalecanych dla chorych z nowo zdiagnozowanym MCL spełniających kryteria do ASCT [18, 24, 36–39]	34
Tabela 18.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu MCL (ICD-10: C85.7) [3, 79]	37
Tabela 19.	Leki ujęte w katalogu otwartym we wskazaniu MCL [3, 79]	39
Tabela 20.	Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania IBR stosowanego w leczeniu pierwszej linii u pacjentów z MCL spełniających kryteria do ASCT	40

Tabela 22.	Schemat dawkowania produktu Imbruvica® w terapii wcześniej nieleczzonego MCL [29]	47
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych ibrutinibem w ramieniu IBR w badaniu TRIANGLE* [29]	48
Tabela 24.	Charakterystyka terapii standardowej stanowiącej komparator w raporcie HTA, wraz ze wskazaniem poziomu oraz kategorii dostępności [3, 79]	50
Tabela 25.	Koszt związany z ASCT	51

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Fazy leczenia MCL u pacjentów spełniających kryteria do ASCT [18, 23]	15
Rysunek 2.	Obciążenie pacjentów z MCL związane z otrzymywaniem ASCT [40–44]	17

Rysunek 3. Długoterminowe powikłania występujące u pacjentów otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i ASCT	20
Rysunek 4. Wpływ wysokodawkowej chemioterapii oraz ASCT na jakość życia pacjentów z MCL [40]	30
Rysunek 5. Zalecenia ESMO dotyczące pierwszej linii leczenia stosowanego u chorych z MCL [38]	35
Rysunek 6. Zalecenia EHA-EU MCL 2025 dotyczące pierwszej linii leczenia stosowanego u chorych z MCL [24].....	36

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Zestawienie przeżycia całkowitego pacjentów z MCL i przeżycia całkowitego w populacji ogólnej (Eskelund 2016) z przeżyciem pacjentów z MCL, u których doszło do wczesnego zgonu w ciągu 100 dni po przebyciu ASCT [48, 49, 52–54]	18
Wykres 2. Krótkoterminowe powikłania występujące od diagnozy MCL do 60 dni po przebyciu ASCT u pacjentów otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i ASCT (Swedish Lymphoma Registry, lata 2000–2014) [55]	19
Wykres 3. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od linii leczenia MCL (Kumar 2019) [71]	28
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w zależności od linii leczenia MCL (Kumar 2019) [71]	28
Wykres 5. Przeżycie całkowite (OS) w zależności od typu chłoniaka w populacji brytyjskiej – dane HMRN z lat 2004–2012 (Smith 2015) [73].....	29
Wykres 6. Objawy występujące podczas pobytu w szpitalu u pacjentów, którzy przebyli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [75]	31