

Kymriah® (tisagenlecleucel)
w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawracającym lub opornym na
leczenie chłoniakiem rozlanym
z dużych komórek B (DLBCL)
po dwóch lub większej liczbie linii
leczenia systemowego – analiza
problemu decyzyjnego

Instytut Arcana
Ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax.+48 12 26 36 038
www.inar.pl

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. Cel i metodyka	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicje	8
2.3. Etiologia i patogenezą	9
2.4. Rozpoznanie, obraz kliniczny i przebieg naturalny	10
2.5. Epidemiologia	15
2.6. Populacja docelowa	18
2.7. Jakość życia, obciążenie chorobą, unmet need	20
2.8. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego	22
2.8.1. Wytyczne leczenia opornego/nawrotowego DLBCL	22
2.9. Rokowanie	32
2.10. CAR-T	33
2.10.1. Opis technologii CAR-T	33
2.10.1.1. Kymriah® (tisagenlecleucel)	33
2.10.1.2. Program REMS i RMP	36
3. Interwencja	39
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	39
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	40
3.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne	40
3.1.1.2. Mechanizm działania	40
3.1.1.3. Wskazanie do stosowania	40
3.1.1.4. Dawkowanie i sposób podania	40
3.1.1.5. Przeciwwskazania	42
3.1.2. Rejestracja ocenianej interwencji	43
3.1.3. Rekomendacje dotyczące finansowania	43
4. Komparatory	45
4.1. Wybór i opis interwencji opcjonalnych	45
5. Efekty zdrowotne	65
6. Rodzaj i jakość dowodów	67
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	68
8. Załączniki	70

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

9. Piśmiennictwo.....	79
10. Spis tabel i rysunków	83

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska sp. z o.o.	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ANALIZY	ZAKOŃCZENIA	Kwiecień/maj 2020

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

██████████	<ul style="list-style-type: none"> Koncepcja analizy Opis problemu zdrowotnego Przegląd badań epidemiologicznych Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie schematu PICO(S) Opracowanie dokumentu
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac • Nadzór merytoryczny
██████████	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej

INDEKS SKRÓTÓW

ABC	Typ chłoniaka z aktywowanych komórek B (ang. <i>activated B-cell type</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AICD	Śmierć komórkowa wywołana aktywacją (ang. <i>activation induced cell death</i>)
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphoblastic leukemia</i>)
Allo-SCT	Allogeniczny przeszczep komórek pnia (ang. <i>allogenic stem cells transplantaion</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek pnia (ang. <i>autologic stem cells transplantaion</i>)
BFM	<i>Berlin-Frankfurt-Münster</i>
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR	Chimeryczne receptory antygenowe (ang. <i>chimeric antygen receptor</i>)
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CR	Odpowiedź całkowita (ang. <i>complete response</i>)
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine realease syndrom</i>)
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B, ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DoR	Czas trwania odpowiedzi/remisji (ang. <i>duration of remission</i>)
EFS	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GCB	Typ chłoniaka z komórek ośrodków rozmnażania (ang. <i>germinal center B-cell type</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDT	Terapia wysokodawkoa (ang. <i>high dose therapy</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HSCT	Przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantaion</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
LBL	Chłoniak limfoblastyczny (ang. <i>lymphoblastic lymphoma</i>)
MHC	Główny układ zgodności tkankowej (ang. <i>major histocompatibility complex</i>)
MRD	Minimalna choroba resztkowa (ang. <i>minimal residual disease</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NHL	Chłoniaki niezaiarnicze (ang. <i>non-Hodgkin's lymphoma</i>)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORR	Odpowiedź na leczenie ogółem (ang. <i>overall reponse rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PMBC	Jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (ang. <i>peripheral blood mononuclear cells</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR DLBCL	Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma</i>)
RT	radioterapia
SIOG	<i>Society of Geriatric Oncology</i>
SPD	<i>Sum of product of diameters</i>
TCR	Receptor znajdujący się na limfocycie T (ang. <i>T cell receptor</i>)
TTP	Czas do wystąpienia odpowiedzi (ang. <i>time to response</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o refundację produktu leczniczego terapii zaawansowanej Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożyłnej infuzji, wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego [10]. Wnioskowana terapia oparta jest na modyfikacji genetycznej limfocytów T pobranych od pacjenta przez dodanie nowego genu kodującego chimeryczne receptory antygenowe (CAR) skierowane przeciwko antygenom CD19 znajdującym się na komórkach B (autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19). Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, a w szczególności postaci nawrotowych lub opornych na leczenie systemowe, a także przegląd krajowych i zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania ocenianej technologii Kymriah® (tisagenlecleucel). Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, rodzaj włączanych badań).

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Kymriah®, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, miałby być finansowany w ramach programu lekowego, w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. Szczegółowy projekt opisu programu lekowego przedstawiono w Załącznik 1. Wybrana populacja jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane w Polsce wskazanie do stosowania produktu leczniczego Kymriah® [10].

2.2. Definicje

ICD-10: 83.3 Chłoniak rozlany z dużych komórek B

Chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL, ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) stanowi grupę nowotworów układu chłonnego wywodzącą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania [93]. DLBCL zalicza się do nieziarnicznych chłoniaków B-komórkowych (NHL, ang. *non-Hodgkin's lymphoma*), które w populacji osób dorosłych są najczęściej występującą grupą nowotworów hematologicznych. Chłoniaki nieziarniczne charakteryzują się klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, rzadziej limfocytów T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) [92]. DLBCL morfologicznie zbudowany jest ze średnich lub dużych limfoidalnych komórek z jądrem o jasnej chromatynie i kilkoma wyraźnymi jąderkami [95].

W ramach grupy NHL wydziela się szereg jednostek histoklinicznych, wariantów morfologicznych, podgrup molekularnych i podtypów immunohistochemicznych ze względu na różnorodność cech morfologicznych, genotypowych, biologicznych i klinicznych tych nowotworów [93]. Ze względu na morfologię komórek wyróżnia się 4 podtypy DLBCL: postać centroblastyczną, immunoblastyczną, anaplastyczną oraz tzw. chłoniaka z komórek B bogatego w limfocyty T/histiocyty (*T-cell/histiocyte rich B-cell lymphoma*). W ocenie immunofenotypu komórek DLBCL stwierdza się ekspresję antygenów charakterystycznych dla dojrzałego limfocyta B, zarówno na powierzchni (CD19, CD20, CD22) jak i w cytoplazmie komórek (CD79a, bez obecności TdT). W większości przypadków wykazuje się również obecność powierzchniowych immunoglobulin wraz z restrykcją w produkcji łańcuchów lekkich. Część przypadków wykazuje również powierzchniową ekspresję antygenów CD10 i CD5. W badaniach cytogenetycznych nie stwierdza się translokacji specyficznych dla tej grupy [95].

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do odmiany chłoniaków o wysokim stopniu złośliwości. Rozwijają się szybko i wymagają podjęcia natychmiastowego leczenia [50].

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją WHO z 2016 r. chłoniak rozlany z dużych komórek B stanowi podtyp nowotworów z dojrzałych komórek B (ang. *mature B-cell neoplasms*). W ramach grupy chłoniaków rozlanych z dużych komórek B, bliżej nieokreślonych (DLBCL, NOS, ang. *diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified*) wyszczególniono w nowej klasyfikacji dodatkowo:

- typ z komórek ośrodków rozmnażania (GCB-type, ang. *germinal center B-cell type*);
- typ z aktywowanych komórek B (ABC-type, ang. *activated B-cell type*) [74, 84, 20].

Pacjenci, u których użykuje się odpowiedź na leczenie, poddawani są monitorowaniu, którego celem jest wykrycie nawrotu choroby jeszcze przed wystąpieniem związanego z tym znaczącego pogorszenia stanu zdrowia. W grupie chorych podwyższonego ryzyka wystąpienia nawrotu chłoniaka, zgodnie z zaleceniami NCCN 2018 oraz ESMO 2015, kryteria diagnostyczne takiego nawrotu są podobne do tych przyjmowanych podczas pierwotnego rozpoznania choroby i obejmują zarówno metody obrazowania jak i biopsję zmian nowotworowych [64, 88]

Według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej nawrót lub progresję choroby definiuje się jako pojawienie się jakiegokolwiek nowej zmiany chorobowej lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru pierwotnych zmian. W obrębie węzłów chłonnych notuje się: 1) wystąpienie nowej zmiany lub zmiany o wielkości $> 1,5$ cm w jakimkolwiek wymiarze, 2) zwiększenie o $\geq 50\%$ SPD (ang. *sum of product of diameters*) w więcej niż jednym węzle chłonnym lub zwiększenie o $\geq 50\%$ w najdłuższym wymiarze uprzednio zajętego węzła chłonnego o wielkości > 1 cm w osi krótkiej przed leczeniem, 3) zmiany są PET(+) w chłoniakach FDG-awidnych lub PET(+) przed leczeniem. Dochodzi do powiększenia śledziony i/lub wątroby $> 50\%$ w stosunku do nadiru jakiegokolwiek ze zmian pierwotnych oraz pojawienia się nowych zmian lub ponownego zajęcia w szpiku kostnym [93].

Generalnie, w przypadku wystąpienia niepowodzenia leczenia, tj. braku odpowiedzi (wg kryteriów przedstawionych w rozdziale 2.8) na zastosowany pierwszy i kolejne rzuty terapii, chorobę określa się jako **pierwotnie oporną**, tj. pacjent nigdy nie użył odpowiedzi całkowitej na leczenie (CR ang. *complete response*). W przypadku pacjentów z odpowiedzią CR na którąkolwiek wcześniejszą linię leczenia i równocześnie braku odpowiedzi CR na ostatnio zastosowaną terapię postać DLBCL definiuje się jako **oporną na ostatnią linię leczenia**.

2.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia znacznej części przypadków DLBCL pozostaje niewyjaśniona [93, 20]. Mimo to, wykazano istnienie wielu zmiennych, których związek z zachorowaniem na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B został udowodniony. Zalicza się do nich czynniki środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Wyższą zachorowalność na DLBCL obserwuje się np. u pracowników przemysłu chemicznego, rolników (ze względu na kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z azbestem, benzenem czy promieniowaniem jonizującym [93].

Dość dobrze poznano do tej pory związki między zakażeniami wirusowymi a występowaniem określonych podtypów chłoniaków nieziarniczych (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*). Bezpośrednie mechanizmy transformujące wykryto w przypadku ludzkiego wirusa białaczki z komórek T (HTLV-1, *human T-lymphotropic virus 1*) i wirusa Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*). Zaobserwowano także, iż wystąpienie DLBCL stanowi niejednokrotnie powikłanie zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*), głównie w okresie schyłkowym choroby (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. Potwierdzeniem takiego patomechanizmu jest zjawisko zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. U biorców przeszczepów immunosupresja sprzyja proliferacji poliklonalnych limfocytów B zakażonych EBV i transformacji w DLBCL, zwłaszcza o lokalizacji pozawęzłowej. Ryzyko zachorowania u osoby po transplantacji serca, nerek lub szpiku jest kilkadziesiąt razy większe niż w pozostałej populacji. U chorych z AIDS ryzyko to jest prawie 100 razy większe niż w ogólnej populacji [93].

Praktyka diagnostyczna wykazała, iż nie można także wykluczyć jednoczesnego działania kilku mechanizmów patogenetycznych. Przykład stanowi przebieg EBV-pozytywnego DLBCL u osób w podeszłym wieku (*EBV+DLBCL of the elderly*), w którym to przypadku niewydolność starzejącego się układu immunologicznego wraz z transformującym oddziaływaniem EBV mogą skutkować powstaniem takiej szczególnej histoklinicznej postaci choroby. Podobny mechanizm może zachodzić w przypadku powstawania DLBCL u osób z przewlekłym procesem infekcyjnym obejmującym jamy ciała (*DLBCL associated with chronic inflammation*) [93].

Przyczyn wystąpienia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B doszukano się także w grupie osób, które wcześniej otrzymywały chemioterapię (szczególnie w skojarzeniu z radioterapią) ze względu na inny nowotwór, stanowiąc grupę zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL. Szczególną populacją są osoby z przewlekłą białaczką limfocytową (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) i chłoniakiem Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*), u

których dodatkowym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu wtórnych nowotworów są zaburzenia immunologiczne towarzyszące chorobie podstawowej [93].

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych [93].

Aberracje chromosomowe zwykle nie mają charakteru przypadkowego i dotyczą obszarów cechujących się aktywną rearanżacją materiału genetycznego zachodzącą w warunkach fizjologicznych. Aberracje cytogenetyczne towarzyszące DLBCL to najczęściej translokacje onkogenów należące do różnych klas czynników transkrypcyjnych (BCL2, BCL6, MYC) w okolicy genowych *loci* dla łańcuchów lekkich i ciężkich immunoglobulin [93, 20]. Do najczęściej występujących tego typu aberracji zalicza się:

- a) nieprawidłowości w obrębie genu *BCL6* (3q27), który może ulec rearanżacji w okolicy genowych *loci* dla immunoglobulin w obszarze 14q32, 2p12 lub 22q11;
- b) translokację t(14;18), prowadzącą do nadmiernej ekspresji BCL2, która może być także surogatem wcześniejszej transformacji histopatologicznej chłoniaka grudkowego (FL, *follicular lymphoma*) w DLBCL. Do zwiększonej ekspresji może dochodzić także w wyniku amplifikacji genu *BCL2* lub tonicznej aktywacji receptora B-komórkowego (BCR, *B-cell receptor*) i/lub czynnika transkrypcyjnego NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells*) w komórkach chłoniakowych;
- c) translokację t(8;14), która przebiega ze zwiększoną ekspresją genu *MYC* i koreluje z pozawęzłową lokalizacją DLBCL [93].

U części chorych dowiedziono występowanie wymienionych nieprawidłowości jednocześnie, np. w przypadkach przebiegających z podwójną translokacją genów *BCL2* i *MYC* („*double hit*”), czasami także z obecnością rearanżacji *BCL6* („*triple hit*”). Tego typu chłoniaki charakteryzują się szczególnie agresywnym przebiegiem klinicznym [93, 72].

Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do utraty prawidłowych funkcji ich białek, a w konsekwencji do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego oraz procesów różnicowania i proliferacji komórkowej. W odróżnieniu od onkogenów, mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów histoklinicznych, morfologicznych, molekularnych czy immunohistochemicznych DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby. Ponadto w przebiegu DLBCL może dochodzić do wielu innych wtórnych zaburzeń cytogenetycznych, w tym zaburzeń strukturalnych chromosomów, które mogą się wiązać z nabyciem przez komórki chłoniakowe oporności na stosowane leczenie [93].

2.4. Rozpoznanie, obraz kliniczny i przebieg naturalny

Podstawą do rozpoznania chłoniaka rozlanego z dużych komórek B stanowi badanie histopatologiczne, w ramach którego należy pobrać cały węzeł chłonny lub fragment zajętego narządu. Diagnozę DLBCL należy przeprowadzić w referencyjnym laboratorium hematopatologicznym z doświadczeniem w interpretacji morfologicznej oraz przy pomocy urządzeń do przeprowadzania pełnego zakresu badań fenotypowych i molekularnych. Z reguły ocenę histopatologiczną rozszerza się bowiem o badania immunofenotypowe z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych, nakładanych na skrawki materiału histopatologicznego metodą immunohistochemiczną i/lub do zawiesiny komórek uzyskanych z materiału bioptycznego w cytometrii przepływowej [93, 20].

DLBCL jest chłoniakiem heterogennym. Komórki chłoniakowe DLBCL wykazują ekspresję antygenów pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a), w różnym odsetku przypadków BCL6, BCL2 i CD10 (20–50%) i wyjątkowo antygen CD5 (10%). W tabeli poniżej zaprezentowano aktualną klasyfikację DLBCL wskazywaną w zaleceniach Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [93].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 1. Rozpoznanie DLBCL w zależności od typu histoklinicznego [93]

Typ	Charakterystyka
DLBCL bliżej nieokreślony (DLBCL NOS, DLBCL not otherwise specified)	Nie można go zakwalifikować jednoznacznie jako specyficznego przebiegającego pod względem klinicznym i histopatologicznym jednostki chorobowej
Chłoniak z dużych komórek B z licznymi komórkami T i/lub histiocyty (THRLCBL, T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma)	Cechuje go, oprócz obrazu histopatologicznego określonego w nazwie, przebieg kliniczny bardziej agresywny od DLBCL NOS, często z zajęciem wątroby, śledziony i szpiku
Pierwotny DLBCL OUN (primary DLBCL CNS, primary DLBCL central nervous system)	Ma odrębne cechy biologiczne związane z immunologicznie uprzywilejowanym miejscem, w którym się rozwija (mózg, gałka oczna). Brak ekspresji białek HLA (human leukocyte antigen) klasy I i II pozwala komórkom chłoniaka uniknąć kontroli immunologicznej
Pierwotny skórny DLBCL typu kończynowego (PCDLBCL leg type, primary cutaneous DLBCL leg type)	Rozwija się w postaci szybko powiększających się guzów pozawęzłowych, najczęściej w obrębie skóry kończyn dolnych (85%) i w innych obszarach (15%)
EBV-pozytywny DLBCL wieku podeszłego (EBV+ DLBCL of the elderly)	Nie ma charakterystycznych cech morfologicznych i fenotypowych odróżniających go od DLBCL NOS, ale patogenetycznie jest związany z infekcją EBV, stąd obecność w komórkach chłoniakowych wirusowych antygenów LMP1 i EBNA. Występuje u osób powyżej 50. roku życia, u których nie stwierdza się pierwotnych ani wtórnych niedoborów odporności, a jedynie postępującą niewydolność immunologiczną związaną z wiekiem
DLBCL związany z przewlekłym zapaleniem (DLBCL associated with chronic inflammation)	Rozwija się w jamach ciała u osób w podeszłym wieku, zwykle po trwającym wiele lat procesie zapalnym, na przykład w przebiegu gruźliczego zapalenia płuc i opłucnej. Morfologicznie i immunofenotypowo nie różni się od DLBCL NOS, choć często można wykazać różnicowanie plazmatyczno-komórkowe komórek chłoniakowych, przebiegające z utratą ekspresji CD20 i pojawieniem się antygenu CD138

Ponadto w obrębie chłoniaków rozlanych z dużych komórek B należy wyróżnić:

- warianty morfologiczne, w tym centroblastyczny, immunoblastyczny i anaplastyczny;
- podgrupy molekularne, w tym z profilem ekspresji genów (GEP, *gene expression profiling*) charakterystycznym dla komórek B ośrodków rozmnażania (GCB, *germinal center B-cell like*), aktywowanych komórek B (ABC, *activated B-cell like*) oraz typ 3 (*type 3*), stanowiący około 15% DLBCL, nieodpowiadający profilem ekspresji żadnemu z wymienionych;
- podtypy immunohistochemiczne, które w praktyce zastępują podgrupy molekularne oceniane za pomocą oznaczenia GEP, chociaż nie korelują z nimi w pełni. Immunohistochemicznym surogatem GCB są postaci DLBCL CD10+ oraz CD10-, BCL6+, IRF4/MUM1-. Wszystkie inne klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (*non-GCB*) [93]

Celem przeprowadzenia pełnej diagnozy oraz rozpoznania stanu klinicznego pacjenta rozpoznanie histopatologiczne DLBCL powinno zostać uzupełnione o: 1) ocenę stopnia zaawansowania choroby według skali Ann Arbor (także z późniejszymi modyfikacjami, w tym z Lugano) [93], która informuje o liczbie grup węzłów chłonnych zajętych przez chorobę i o ich umiejscowieniu oraz o tym, czy zajęte są narządy takie jak szpik kostny i wątroba [50] oraz 2) ocenę czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (IPI, *International Prognostic Index*). Tak zebrane informacje mają duże znaczenie w kontekście wyboru optymalnych opcji terapeutycznych, a ich powtórna ocena po zakończeniu zastosowanego leczenia pozwala również określić jego skuteczność [93].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków – rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano - modyfikacja Ann Arbo [88, 56, 11]

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

Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledzionę uznaje się za tkankę limfatyczną

*Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna; CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa

Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (IPI) przedstawiono w tabeli poniżej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych na DLBCL (IPI) [93]

Czynnik rokowniczy	Parametr różnicujący
Wiek chorego	≤ 60 lat vs >60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	≤ 1 vs > 1
Aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy	≤ normy vs > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Pośrednio małego	2
Pośrednio dużego	3
Dużego	≥ 4
Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych ≤ 60 r.ż.	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	< 2 vs ≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	I/II vs III/IV
Aktywność LDH w surowicy	≤ normy vs > normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Małego	≤ 1
Dużego	≥ 2

U każdego chorego z rozpoznaniem DLBCL należy ponadto przeprowadzić dokładne badania podmiotowe, przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe. Przeprowadzając je, należy zwrócić szczególną uwagę na:

- badanie podmiotowe:
 - wiek, przeszłość chorobową pacjenta, wcześniejszą ekspozycję na substancje toksyczne, chemio- i radioterapię, zachorowania w rodzinie,
 - objawy ogólne choroby, w tym gorączkę powyżej 38°C trwającą bez uchwytnej przyczyny dłużej niż 2 tygodnie i/lub nocne poty, i/lub chudnięcie (tj. utratę co najmniej 10% masy ciała w czasie nie dłuższym niż 6 mies.);
- badanie przedmiotowe:
 - ocenę stanu ogólnego chorego na podstawie kryteriów zaproponowanych przez *Eastern Cooperative Study Group* (ECOG),
 - węzłowe i pozawęzłowe lokalizacje zmian chorobowych;
- badania obrazowe umożliwiające wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji zmian chorobowych niedostępnych w badaniu przedmiotowym:

- tomografię komputerową (KT) szyi i klatki piersiowej pozwalającą na wykrycie powiększonych węzłów chłonnych szyi, śródpiersia i zmian w płucach,
- KT jamy brzusznej i miednicy służącą do oceny narządów mięszzowych oraz węzłów chłonnych wewnątrz- i zewnątrzotrzewnowych,
- rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), który jest badaniem z wyboru w różnicowaniu zmian w OUN,
- pozytonową tomografię emisyjną (PET), która, jeśli ma być wykorzystana do oceny odpowiedzi na leczenie, to powinna być zaplanowana przed leczeniem w celu potwierdzenia awidności i zarejestrowania zmian wyjściowych. Jest to również metoda pozwalająca między innymi na różnicowanie obszarów aktywnej tkanki nowotworowej i metabolicznie nieaktywnych (ogniska włóknienia i bliznowacenia), na przykład powstałych w wyniku leczenia, ale wtedy zwykle wymaga potwierdzenia w badaniu histopatologicznym lub w biopsji z zastosowaniem cytometrii przepływowej materiału uzyskanego metodą biopsji aspiracyjnej;
- badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
- badania bioptyczne dla oceny stopnia zaawansowania choroby:
 - mielogram i trepanobiopsję szpiku kostnego w każdym przypadku,
 - biopsję węzłów chłonnych i/lub innych narządów pod kontrolą USG, KT lub endoskopii, gdy niemożliwe jest uzyskanie materiału diagnostycznego z obszarów dostępnych w badaniu przedmiotowym,
 - punkcję lędźwiowo-krzyżową w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) do badania ogólnego, cytomorfologicznego i immunofenotypowego w uzasadnionych przypadkach klinicznych;
- inne badania: morfologię krwi obwodowej, biochemiczne parametry wydolności wątroby i nerek, w tym klirens kreatyniny, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), proteinogram i immunoelektroforezę, wirusologiczną ocenę zakażeń HIV, HBV (*hepatitis B virus*), HCV (*hepatitis C virus*), EBV;
- USG serca wraz z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory w uzasadnionych klinicznie przypadkach, w tym u chorych w podeszłym wieku [93, 92].

Istotnym w procesie diagnostycznym jest również rozpoznanie różnicowe, uwzględniające przede wszystkim inne niż DLBCL przyczyny objawów ogólnych, powiększenia węzłów chłonnych czy powiększenia śledziony. Jest to trudny problem diagnostyczny także ze względu na fakt, iż znaczny odsetek chorych z DLBCL wykazuje upośledzenie odporności, które predysponuje ich do zwiększonej zapadalności na infekcje o różnej, nierzadko złożonej i atypowej, etiologii [92].

Obraz kliniczny

Manifestacje kliniczne DLBCL są bardzo różnorodne i zależne od narządów zajętych chorobą. Gwałtowny wzrost masy nowotworu powoduje objawy, wynikające z przenikania guza do innych tkanek lub narządów. Ból może wystąpić zatem z powodu szybkiego lub inwazyjnego wzrostu nowotworu i często jest pierwszym objawem chłoniaka rozlanego z komórek B, czasem związanym z "objawami B", typu gorączka, nocne poty i utratą wagi czy uogólniony świąd [20].

Objawami ogólnymi są najczęściej wymienione wyżej: gorączka bez znanej przyczyny, poty nocne lub utrata masy ciała. Poza tym notuje się powiększenie węzłów chłonnych. Węzły zwykle są niebolesne, skóra nad nimi nie jest zmieniona. Węzły mają tendencję do zrastania się w pakiety, zazwyczaj powiększając się powoli, mogą się okresowo zmniejszać. Znaczna masa powiększonych węzłów chłonnych może być przyczyną zespołu żyły głównej górnej i gromadzenia płynu w jamie opłucnej, wodobrzusza i obrzęku kończyn dolnych. Szybkie powiększanie się węzłów chłonnych sugeruje NHL o agresywnym przebiegu.

Objawy obecności guza w obszarze pozawęzłowym obejmują natomiast ból brzucha wskutek powiększania się śledziony lub wątroby, żółtaczkę wskutek nacieczenia wątroby, a w przebiegu chłoniaków rozwijających się

w przewodzie pokarmowym – krwawienia, objawy niedrożności, zespoły upośledzonego wchłaniania oraz objawy związane z naciekami w innych narządach. Objawy neurologiczne pochodzenia obwodowego mogą być także spowodowane naciekami chłoniakowymi i patologicznymi złamaniami kręgow kręgosłupowych lub zespołami paraneoplastycznymi. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu DLBCL rzadziej dotyczy opon mózgowo-rdzeniowych i ma zwykle charakter litych nacieków śródmózgowych, do których dochodzi przeważnie u chorych z upośledzoną odpornością oraz, rzadziej, u osób immunokompetentnych z pierwotnymi chłoniakami mózgowia, które mogą zajmować także gałkę oczną (PDLBCL, CNS, *primary DLBCL central nervous system*). Do wtórnego zajęcia OUN predysponują również szczególne pozawęzłowe lokalizacje DLBCL, do których należą jądra, oczodół, zatoki przynosowe i kręgosłup. Do innych miejsc, w których dochodzi do nacieków DLBCL, należą skóra, w tym w przebiegu tak zwanego pierwotnego DLBCL skóry kończyn dolnych (*primary cutaneous DLBCL leg type*), gruczoły wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serce wraz z osierdziem, nerki i nadnercza, narządy rozrodcze, gruczoły piersiowe i inne [93, 92].

Symptomami nacieczenia szpiku są natomiast: leukocytoza, rzadziej leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość. Niedokrwistość może być też niedokrwistością chorób przewlekłych, autoimmunohemolityczną lub spowodowaną krwawieniem z przewodu pokarmowego [92].

Przebieg naturalny

Chłoniaki nieziarnicze dzieli się ze względu u stopień agresywności, z którym związany jest wybór właściwej metody leczenia, i tak wyróżniamy:

- chłoniaki powolne (indolentne) – większość chłoniaków z małych komórek B (FL, CLL/SLL, LPL/WM, MZL) i tylko niektóre chłoniaki linii T (MF, LGL). Występują głównie u osób starszych, zwykle od początku przebiegają z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, nacieczeniem szpiku oraz często z zajęciem wątroby i śledziony; rzadko występują objawy ogólne. Chłoniaki powolne mogą transformować w chłoniaki agresywne. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu lat;
- agresywne – chłoniaki B-komórkowe – DLBCL i MCL, większość chłoniaków T-komórkowych. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu miesięcy;
- bardzo agresywne – ALL/LBL, BL. Chorzy przeżywają bez leczenia od kilku do kilkunastu tygodni [92].

2.5. Epidemiologia

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią najczęściej występującą grupą chłoniaków spośród wszystkich nowotworów wywodzącą się z limfocytów B. Cechują się one również najwyższą częstością występowania wśród nowotworów układu chłonnego (ok. 30-35%), w tym chłoniaków agresywnych (ok. 80%) [93, 20, 51]. DLBCL stanowią około 30-40% wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) [51, 27, 82, 13]. Według danych dostępnych na stronach Ministerstwa Zdrowia szacuje się, że w Polsce powinno rozpoznawać się około 1600-2000 chłoniaków rozlanych z dużych komórek B [37].

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 000 ogólnej populacji na rok i wzrasta ona z wiekiem – od 2/100 000 w wieku 20–24 lat, 45/100 000 w wieku 60–64 lat do 112/100 000 w wieku 80–84 lat. W krajach Unii Europejskiej w 2014 r. współczynnik zapadalności na DLBCL wynosił 3,44 przypadków/100 000 osób [20].

Częstość występowania wzrasta, jak wspomniano wyżej, wraz z wiekiem, od 0,13% (u mężczyzn) i 0,09% (u kobiet) w przedziale do 29 r.ż. do 1,77% (u mężczyzn) i 1,4% (u kobiet) wieku 70 lat [20]. Ponad 50% chorych na DLBCL ma więcej niż 65 lat. Wiek ten uznaje się za podeszły dla tej grupy nowotworów, gdyż po jego osiągnięciu chorzy zwykle nie mogą być kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) [93, 51]. Częściej notuje się występowanie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B u mężczyzn [20].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Wskaźniki chorobowości na DLBCL w warunkach polskich nie zostały zidentyfikowane. Odnaleziono natomiast dane z innych krajów i zestawiono je w poniższej tabeli.

Tabela 4. DLBCL – wskaźniki chorobowości

Kraj [źródło]	Źródło danych/populacja	Chorobowość
Włochy [3]	Włoskie rejestry pacjentów z lat 2000-2010	48 przypadków/100 000 osób (w 2010 r.)
Wielka Brytania [82]	Brytyjski rejestr Haematological Malignancy Research Network obejmujący pacjentów z chłoniakiem (N=5796); lata 2004-2014	68 przypadków/100 000 osób - mężczyźni 71 przypadków/100 000 osób - kobiety
Stany Zjednoczone, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania [18.]	Przegląd danych epidemiologicznych z publikacji z lat 2005-2013	Odsetek pacjentów DLBCL ze wszystkich przypadków NHL: USA: 25-35% Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wlk. Brytania: 30-58%

Według danych KRN w 2015 r. na chłoniaki niezziarnicze rozlane zachorowało 1 608 osób, natomiast rozpoznanie Inne i nieokreślone postacie chłoniaków niezziarniczych postawiono 847 osobom [16].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

			1
		■	
		■	
		■	
		■	
		■	
		■	
		■	
		■	
		■	
		■	
			1
	■		

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

2.6. Populacja docelowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2.7. Jakość życia, obciążenie chorobą, unmet need

Pojęcie jakości życia obejmuje wiele obszarów życia człowieka i związane jest ze sposobem, w jaki funkcjonuje on w środowisku naturalnym i społecznym. Lęk, strach, długa terapia, inwazyjne leczenie, bolesne zabiegi oraz powikłania mają duży wpływ na poczucie zadowolenia z życia. Choroby nowotworowe można uznać za szczególne źródło lęku ze względu na negatywny społeczny obraz schorzenia i niepewne rokowanie, powiązanie zagrożenia aktualnego z przyszłością oraz zagrożenie podstawowych wartości i dążeń życiowych [8].

Jakość życia ulega znacznemu obniżeniu szczególnie wśród pacjentów z nawrotową bądź oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z komórek B. Pacjenci znajdujący się w tej grupie zwykle są po długim okresie leczenia, przeszli wiele etapów terapii, będąc wielokrotnie hospitalizowani. Dodatkowo łączy się to z współwystępowaniem chorób wywołanych terapią, ograniczonym fizycznym, emocjonalnym i psychosocjalnym funkcjonowaniem oraz obecnością długoterminowych klinicznych i psychosocjalnych następstw, włączając w to nowotwory drugorzędowe.

Do oceny jakości życia u pacjentów z oporną/nawrotową postacią DLBCL stosuje się m.in. kwestionariusze *Short-Form 36 (SF-36)* oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)*.

Kwestionariusz *Short-Form 36* składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które tworzą 8 kategorii określających 8 wymiarów jakości życia i zdrowia: 1) Problemy zdrowotne ograniczające aktywność fizyczną, 2) Problemy zdrowotne (fizyczne) ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych, 3) Aktywność społeczna, 4) Dolegliwości bólowe, 5) Ogólne zdrowie psychiczne, 6) Problemy emocjonalne ograniczające pełnienie dotychczasowych funkcji społecznych, 7) Witalność (energia/męczliwość), 8) Ogólna ocena stanu zdrowia. Suma czterech kategorii (1, 2, 4, 8) odpowiada ocenie zdrowia w sferze fizycznej, natomiast suma pozostałych czterech (3, 5, 6, 7) przyporządkowana jest sferze mentalnej. Kwestionariusz służy określeniu stopnia zaburzeń jakości życia, a stwierdzenia oceniane są według: 6-stopniowej skali (0–5 pkt) dla stwierdzeń: 3, 4, 5, 7, 9 oraz skali 5-stopniowej (0–4 pkt) dla stwierdzeń: 1, 2, 6, 8, 10, 11, gdzie najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, a najniższa wartość — najwyższy poziom jakości życia. Wskaźnik jakości życia będący sumą punktów oceny wszystkich 8 skal jakości życia, umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, a najniższa wartość — najwyższy poziom jakości życia. Zakres liczby punktów możliwych do uzyskania to 0-100 [89].

Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma stanowi, zwalidowane w populacji pacjentów z chłoniakiem, narzędzie przeznaczone do samooceny jakości życia składające się z kilku podkwestionariuszy.

FACT-Lym składa się z modułu ogólnego (FACT-G, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - General*) i modułu dla chłoniaka (FACT-Lym LYMS, ang. *FACT-Lym lymphoma-specific subscale*). Pozycje kwestionariusza są oceniane w 5-punktowej skali (0 – brak, 4 - bardzo). Łączny wynik mieści się w zakresie 0-168 punktów.

FACT-G podzielony jest na 4 domeny: domenę zdrowia fizycznego (7 pyt., wynik w zakresie 0-28 pkt), domenę funkcjonowania społecznego/rodzinnego (7 pyt., wyniki w zakresie 0-28 pkt), domenę oceny emocjonalnej (6 pyt., wynik w zakresie 0-24 pkt), domenę funkcjonowania (7 pyt., wynik w zakresie 0-28 pkt). Łączny wynik mieści się w zakresie 0-108 punktów.

FACT-Lym LYMS służy do oceny objawów związanych z chorobą oraz leczeniem. Moduł dla chłoniaka zawiera 15 pytań odnoszących się do objawów i zmian jakości życia związanej ze zdrowiem (łączny wyniki mieści się w zakresie 0-60 pkt). Wyróżnia się także modyfikacje kwestionariusza zawierające wybrane spośród powyższych części.

FACT-Lym TOI (ang. *FACT-Lym Trial Outcome Index* – ogólny wskaźnik jakości życia) składa się z 3 domen: zdrowie fizyczne (7 pyt., wynik mieści się w zakresie 0-28 pkt), funkcjonowanie (7 pyt., 0-28 pkt) i ocena chłoniaka (15 pyt., 0-60 pkt). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 116 punktów.

FACT-Lym TOT (ang. *FACT-Lym Total Score*) stanowi łączny wynik dla wszystkich podskali kwestionariusza FACT-Lym. Wyniki wyższy oznacza lepszą jakość życia. Najmniejsza klinicznie istotna zmiana wyniku względem wartości wyjściowych wynosi: ≥ 3 punkty dla kwestionariusza FACT-Lym LYMS, ≥ 6 punktów dla kwestionariusza FACT-Lym TOI oraz co najmniej 7 punktów dla FACT-Lym TOT [5].

Kwestionariusze zamieszczono w rozdziale Załączniki.

Rokowanie wśród pacjentów z nawrotową/ oporną postacią chłoniaka rozlanego z komórek B jest złe. niezaspokojone potrzeby terapeutyczne w postaci braku dostępu do efektywnych metod leczenia stanowią obok bezpośredniego wpływu stanu zdrowia związanego z chorobą, jedną z kluczowych przyczyn pogorszającej się jakości życia w tej populacji pacjentów [20]. W szczególnie trudnej sytuacji są chorzy, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ASCT lub tacy, u których po autologicznej transplantacji komórek pnia wystąpił nawrót chłoniaka [20]. W tej populacji pacjenci doświadczają uciążliwych objawów choroby (gorączka, nocne poty, niewyjaśniona utrata masy ciała, zmęczenie, utrata apetytu, problemy skórne i zaburzenia żołądkowo-jelitowe o wysokim nasileniu), jakość życia związana ze zdrowiem jest znacząco obniżona a wskaźnik śmiertelności jest wysoki [70,71,58]. Lęk, w tym obawa o swoje zdrowie oraz depresja są także często raportowanymi stanami u chorych na RR DLBCL, a które znacząco wpływają na ich jakość życia [71]

U pacjentów notujących istotne obniżenie ogólnego stanu zdrowia, zakresu zdolności do funkcjonowania fizycznego i społecznego jeszcze przed rozpoznaniem choroby obserwuje się niższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie oraz wartości przeżycia całkowitego [86, 87, 54].

Aktualnie ogólnodostępne opcje terapeutyczne mogą stanowić przyczynę dalszego pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem, co potwierdza istnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych w tej ciężko rokującej grupie chorych z nawrotową lub oporną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B. W amerykańskim badaniu na populacji pacjentów z agresywnymi formami chłoniaków nieziarnicznych (60% stanowili chorzy z DLBCL) [87] wykazano, że liczba punktów uzyskanych w kwestionariuszu FACT-G była istotnie niższa w grupie pacjentów otrzymujących leczenie w porównaniu z osobami, które nie zostały jeszcze objęte terapią. Podobne wyniki uzyskano w ramach rejestru SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), tj. odsetki pacjentów, którzy ocenili swój stan zdrowia jako zły, były wyższe w grupie leczonych (51,6%) w porównaniu do osób przed diagnozą DLBCL (22,3%) [54].

Chociaż zakres opublikowanych danych z zakresu jakości życia w RR DLBCL, wśród pacjentów którzy nie kwalifikują się do przeszczepu lub u których wystąpił nawrót po ASCT są bardzo ograniczone, oczekuje się, że jakość życia tych pacjentów jest podobna lub gorsza w porównaniu do populacji generalnej z DLBCL.

Stosowanie chemioterapii ratunkowej związane jest z uzyskiwaniem niezadowalających efektów zdrowotnych, a odsetek pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do ASCT po tego typu leczeniu jest niewielki.

Brak dostępu do nowych, skutecznych opcji leczenia, jest podkreślane również przez NCCN i ESMO, które rekomendują dla pacjentów z zaawansowaną postacią DLBCL udział w badaniach klinicznych [64, 88]. Niejednokrotnie jednak, objęcie chorych terapią eksperymentalną jest niemożliwe, a opieka paliatywna lub BSC stanowią jedyne możliwe opcje leczenia dla tej grupy chorych.

2.8. Istniejąca praktyka i wytyczne postępowania klinicznego

2.8.1. Wytyczne leczenia opornego/nawrotowego DLBCL

Zidentyfikowano następujące rekomendacje kliniczne dotyczące terapii chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w tym obejmujące populację wnioskowaną, tj. nawrotową lub oporną na leczenie postaci DLBCL po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego:

- NCCN 2020 [63] (*National Comprehensive Cancer Network*);
- ESMO 2015 (*European Society for Medical Oncology*) [88]
- SIOG 2015 (*Society of Geriatric Oncology*) [60].

Jedynymi odnalezionymi wytycznymi polskimi było opracowanie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, pt. Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych, rozdz. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, zaktualizowane 26 maja 2020 roku [93].

PTOK 2020

DLBCL charakteryzuje się, mimo agresywnego przebiegu klinicznego, znaczną wrażliwością na immunochemioterapię i radioterapię. Leczenie chorych na DLBCL należy zatem wdrażać możliwie najwcześniej. Głównym celem terapeutycznym w większości przypadków powinno być uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenie.

Zastosowanie immunochemioterapii w pełnej intensywności dawki, zalecane jest, o ile stan ogólny chorego na to pozwala, bez względu na wiek pacjenta. Wybór metody terapeutycznej powinien być zależny od stopnia zaawansowania choroby i obecności określonych czynników rokowniczych. W przypadku pozostałej części pacjentów intensywność leczenia powinna być dostosowana do takich parametrów jak: wiek i stan ogólny

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

pacjenta, choroby towarzyszące oceniane według klasyfikacji CIRS (*cumulative illness rating scale*) lub Charlsona (CCI, *Charlson comorbidity index*), prawdopodobna tolerancja planowanej chemio-/immunochemioterapii, klirens kreatyniny, zaawansowanie kliniczne choroby, przeszłość chorobowa pacjenta i przebyte wcześniej leczenie.

Leczenie I rzutu:

W przypadku wczesnej postaci DLBCL (CS I) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pacha, szyja) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy (IB). Alternatywą dla leczenia skojarzonego w przypadku lokalizacji choroby w obszarach predestynowanych do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii może być wyłączna immunochemioterapia 6 cyklami R-CHOP (IA). U osób chorych na wczesną postać DLBCL (CS II) bez zmiany masywnej (< 7,5 cm) należy zastosować 6 cykli R-CHOP (IA). Pacjentów chorych na wczesną postać DLBCL (CS I-II) ze zmianą masywną należy leczyć tak jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cyklami R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy na obszary *bulky* (IB).

U chorych na DLBCL w zaawansowanych stadiach choroby zaleca się podanie 6-8 cykli R-CHOP-21, których wariantami jest 6 cykli R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, z następczymi 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu (IA). Nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, a także u chorych na DHL/THL; najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą mogą być protokoły R-CHOEP-14, R-CODOX-M/R-IVAC lub DA-EPOCH-R (IIC). Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w celu konsolidacji CR1, zwłaszcza w ramach badań klinicznych (IC). Po zakończeniu immunochemioterapii zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (> 7,5 cm) lub lokalizacje pozawęzłowe (IB). U niektórych chorych należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN [64] (IIB). Różnicowanie podtypów molekularnych na GCB-DLBCL w porównaniu z ABC-DLBCL, poza protokołami badań klinicznych, nie powinno mieć wpływu na podejmowane decyzje terapeutyczne (IC).

Choroba oporna lub nawrotowa:

W każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA). Chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu CR należy przeprowadzić auto-HSCT (IA). Pacjenci uzyskujący PR po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR – konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB). Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB). W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB). Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC). Niektórzy pacjenci **z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).**

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Do oceny odpowiedzi na leczenie należy zastosować ujednoczone kryteria według Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano i 5-stopniową skalę Deauville (IA) – patrz poniższa tabela.

Tabela 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie w DLBCL – wg Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin’s Lymphoma

Odpowiedź	Umiejscowienie	PET-CT (odpowiedź metaboliczna)	CT (odpowiedź radiologiczna)
CR (całkowita odpowiedź)	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	Punktacja 1, 2 lub 3 w SPS z masą resztkową lub bez niej	<p>Wszystkie poniżej:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie wymiarów wyjściowo ocenianych i mierzalnych węzłów chłonnych/mas węzłowych do ≤ 1,5 cm w LDi

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

			<ul style="list-style-type: none"> • brak pozalimfatycznych umiejscowień choroby
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Nieobecne
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Zmniejszenie do prawidłowych rozmiarów
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpic kostny	Brak zmian FDG-awidnych	Prawidłowy morfologicznie, jeśli morfologicznie niejednoznaczny, bez cech zajęcia w IHC
PR (częściowa odpowiedź)	Węzły chłonne i miejsca pozalimfatyczne	<p>Punktacja 4 lub 5 w SPS ze zmniejszonym wychwytem w porównaniu z wychwytem wyjściowym i resztkową masą niezależnie od jej wymiarów</p> <p>W ocenie etapowej powyższe kryterium sugeruje wystąpienie odpowiedzi na leczenie</p> <p>W ocenie po zakończeniu leczenia powyższe kryterium wskazuje na chorobę resztkową</p>	<p>Wszystkie poniższe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie $\geq 50\%$ 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 x 5 mm • jeśli zmiana stała się niewidoczna, 0 x 0 mm dla węzłów > 5 mm x 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
	Szpic kostny	Resztkowy wychwytem powyżej wychwytem prawidłowego szpiku, ale poniżej wychwytem wyjściowego (dopuszcza się rozlany wychwytem 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
NR (brak odpowiedzi) lub SD (stabilizacja choroby)	Oceniane, mierzalne węzły chłonne/masy węzłowe, zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w SPS w ocenie etapowej lub po zakończeniu leczenia, bez istotnych różnic wychwytem FDG w porównaniu z wyjściowym	Zmniejszenie o < 50% SPD do 6 dominujących, mierzalnych węzłów chłonnych lub zmian pozawęzłowych; niespełnione kryteria choroby progresywnej
	Zmiany niemierzalne	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
	Powiększenie narządów	Nie dotyczy	Bez zwiększenia odpowiadającego chorobie progresywnej
	Nowe zmiany	Brak	Brak
	Szpic kostny	Bez różnicy w porównaniu z oceną wyjściową	Nie dotyczy
Progresja choroby	Jeden oceniany, mierzalny węzeł chłonny/masy węzłowe Zmiany pozawęzłowe	Punktacja 4 lub 5 w SPS ze zwiększoną intensywnością wychwytem FDG w porównaniu z wyjściowym i/lub nowe, odpowiadające chłoniakowemu, zmiany FDG-awidne stwierdzone podczas oceny etapowej lub po zakończeniu leczenia	<p>Konieczne ≥ 1 kryterium PPD z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pojedynczy węzeł/zmiana muszą być nieprawidłowe w zakresie: LDi > 1,5 cm i zwiększył się $\geq 50\%$ 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

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

		<ul style="list-style-type: none"> • jeśli wyjściowo występowała splenomegalia, to zwiększenie o > 50% długości w porównaniu z wyjściową liczoną od wartości wykraczającej poza prawidłową długość śledziony • jeśli wyjściowo nie występowała splenomegalia, to zwiększenie jej długości o ≥ 2 cm w porównaniu z wyjściową • nowa lub pojawiająca się ponownie splenomegalia 	
	Zmiany niemierzalne	Brak	Nowe zmiany lub ewidentna progresja zmian niemierzalnych wcześniej obserwowanych
	Nowe zmiany	Nowe zmiany FDG-awidne, bardziej odpowiadające zmianom chłoniakowym niż o innej etiologii (infekcja, zapalenie). Jeśli etiologia nowych zmian jest niepewna, to wskazana jest biopsja zmiany lub kontrolne badanie PET-CT po pewnym czasie	Ponowne pojawienie się zmian, które wcześniej uległy regresji Nowy węzeł > 1,5 cm w dowolnej osi Nowa zmiana pozawęzłowa > 1 cm w dowolnej osi; jeśli zmiana jest < 1 cm w każdej osi, to musi być niewątpliwa i odpowiadać zmianie chłoniakowej Możliwa do oceny zmiana niezależnie od wymiarów jednoznacznie odpowiadająca zmianie chłoniakowej
	Szpiczek kostny	Nowe lub ponowne ogniska FDG-awidne	Nowe lub ponowne zajęcie szpiku

5-punktowa skala PET: 1) brak wychwytu – badanie negatywne, 2) wychwyty \leq śródpierście – badanie negatywne, 3) wychwyty > śródpierście \leq wątroba; tzw. minimalny wychwyty rezydualny – badanie negatywne, 4) wychwyty nieznacznie większy niż wychwyty wątroby, w dowolnej lokalizacji – badanie dodatnie, 5) znaczący wzrost wychwyty w dowolnej lokalizacji powyżej wychwyty w wątrobie i/lub nowa lokalizacja wychwyty – badanie dodatnie

Przeprowadzenie badania PET zaleca się po zakończeniu leczenia (IA). Znaczenie predykcyjne etapowego badania PET nie pozwala na podjęcie decyzji o zmianie terapii, dlatego wykonanie takiego badania nie jest zalecane (IC). Znaczenie predykcyjne zmian PET(+) jest zróżnicowane, dlatego zaleca się wykonanie biopsji tych zmian przed podjęciem decyzji o zmianie leczenia. W przypadku niewielkiego ryzyka zmian rezydualnych alternatywą może być przeprowadzenie powtórnego badania PET po 3 miesiącach (IB). W wyjątkowych i klinicznie uzasadnionych przypadkach (brak możliwości wykonania biopsji lub przeciwwskazania do jej przeprowadzenia) można rozważyć zastosowanie ISRT rezydualnej zmiany PET(+) (IIC).

Do monitorowania chorych na DLBCL po zakończeniu leczenia stosuje się badanie lekarskie i podstawowe badania laboratoryjne, bez konieczności wykonywania rutynowych badań obrazowych (IB).

NCCN 2020

I linia leczenia:

Wytyczne NCCN wskazują, iż wybór leczenia DLBCL w pierwszej linii zależy od kilku czynników, w tym wieku pacjentów, chorób współistniejących, czy statusu zaawansowania choroby, ocenianego wg klasyfikacji z Lugano. Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną w pierwszym rzucie jest schemat R-CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon z rytuksymabem).

W tabeli poniżej zestawiono rekomendowane przez NCCN opcje pierwszej linii leczenia DLBCL.

Tabela 8. I linia leczenia DLBCL – rekomendacje NCCN

Populacja	Leczenie
Ogółem	R-CHOP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon z rytuksymabem R-CHOP-14: j.w z 14-dniowymi cyklami DA-EPOCH: dostosowane dawki etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, rytuksymabu

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

<p>Pacjenci z nieprawidłową pracą lewej komory serca lub bardzo osłabieni</p>	<p>R-CEPP: rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, prednizon, prokarbazyna R-CDOP: rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizon DA-EPOCH: dostosowane dawki etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, rytuksymabu R-CEOP: rytuksymab, cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon R-GCVP: rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon</p>
<p>Opcjonalnie</p>	<p>Lenalidomid w dawkach podtrzymujących (dla pacjentów w wieku 60-80 lat) HDT z ASCT (dla pacjentów ze skorygowanym względem wieku wskaźnikiem IPI wynoszącym 3)</p>

Grupę chorych z DLBCL w III/IV stopniu kwalifikuje się do udziału w badaniach klinicznych lub terapii opartej o R-CHOP o ile są to pacjenci poniżej 80 r. ż. bez poważnych chorób współistniejących.

Efektywność leczenia w populacji pacjentów w I/II stadium zaawansowania DLBCL ocenia się po zakończeniu pierwszego rzutu chemioterapii i przez rozpoczęciem radioterapii. W grupie pacjentów w III/IV stadium choroby ocenę odpowiedzi na leczenia przeprowadza się po zakończeniu 2-4 cykli chemioterapii.

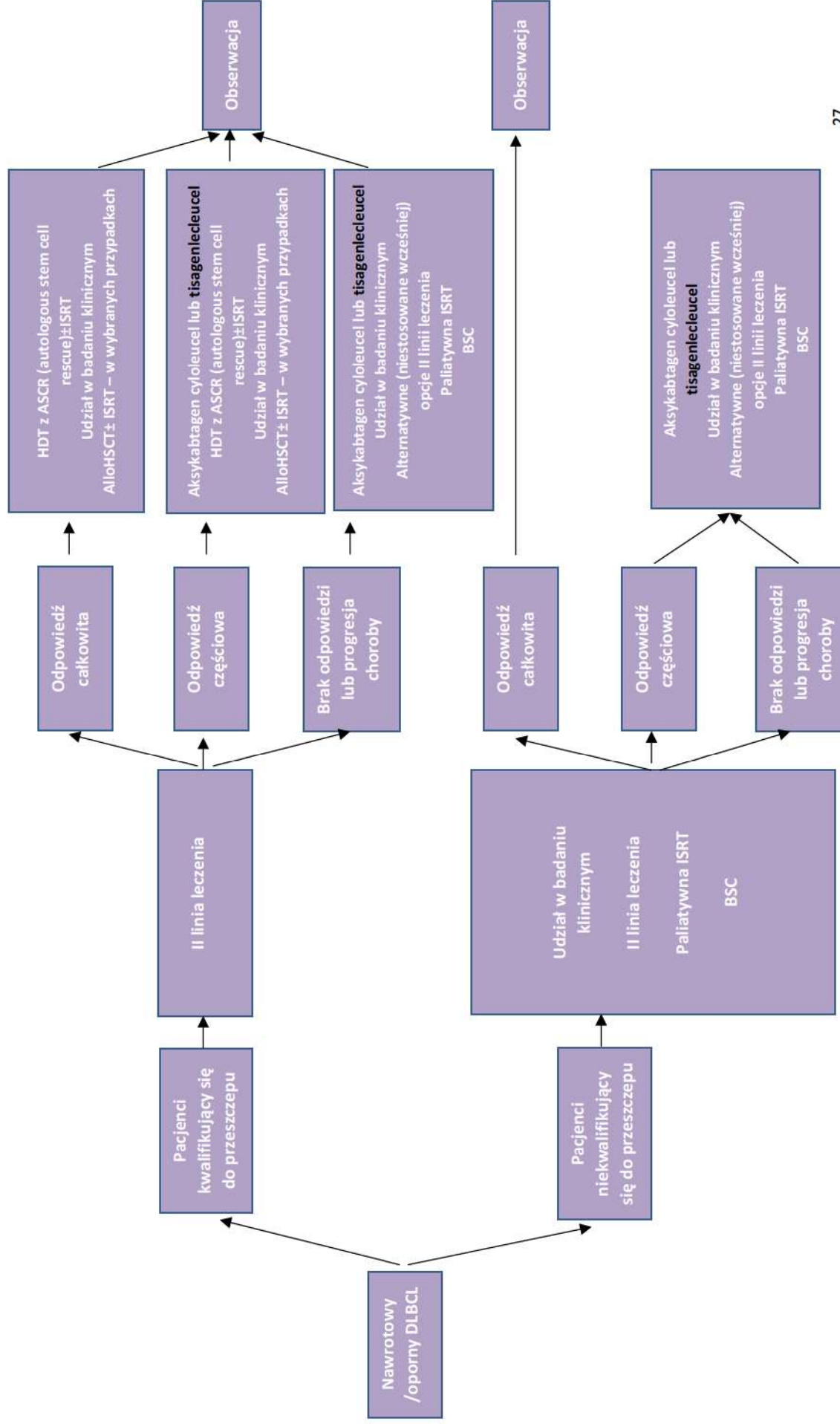
Nawrotowy/oporny na leczenie DLBCL

Wybór schematu chemioterapii ratunkowej w populacji pacjentów z RR DLBCL uwarunkowany jest kluczowym kryterium w postaci kwalifikowania się pacjentów do terapii wysokodawkowej (HDT) i przeszczepu komórek macierzystych (ASCT).

Na rysunku poniżej przedstawiono algorytm postępowania u pacjentów z nawrotową/oporną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B zaczerpnięty z rekomendacji NCCN.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Rysunek 1. Schemat leczenia RR DLBCL – wg NCCN 2020



Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN [63] terapia drugiego rzutu, a następnie terapia wysokimi dawkami chemioterapeutyków (HDT, ang. *high dose therapy*) w połączeniu z ASCR (ang. *autologous stem cell rescue*) są właściwą metodą leczenia nawrotowych/opornych postaci DLBCL wrażliwych na chemioterapię w przypadku nawrotu u pacjentów kwalifikujących się do przeszczepu.

Chemioterapia drugiego rzutu skojarzona z/bez rytuksymabu jest zalecana pacjentom kwalifikujących się do przeszczepu. Rytuksymab włącza się w ramach terapii II i kolejnych linii w sytuacji kiedy, nawrót choroby następuje po 6 miesiącach remisji, a biopsja wykazuje ciągłą ekspresję CD20. Podawanie rytuksymabu można natomiast pominąć u pacjentów z opornością pierwotną (tj. brakiem uzyskania odpowiedzi całkowitej na jakiejkolwiek z zastosowanych linii leczenia). Terapia konsolidacyjna z HDT/ASCR ± radioterapia (RT) jest zalecana pacjentom z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie uzyskaną po terapii drugiego rzutu, jeśli są oni kandydatami do przeszczepu. Stosowanie radioterapii przed HDT/ASCR skutkuje dobrą kontrolą choroby i lepszymi wynikami klinicznymi. Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (alloHCT) należy rozważyć u wybranych pacjentów z niepowodzeniem mobilizacji i utrzymującym się zajęciem szpiku kostnego albo brakiem odpowiedzi na leczenie drugiego rzutu, z zaznaczeniem, iż w momencie przeszczepu pacjenci powinni być w stanie remisji (CR) lub używać odpowiedzi bliską całkowitej.

Pacjenci z RR DLBCL, którzy z różnych przyczyn nie kwalifikują się do HDT/ASCT, powinni zgodnie z zaleceniami NCCN, jeśli nie ma możliwości wzięcia udziału w badaniu klinicznym, zostać objęci dalszym leczeniem bądź to skojarzonym bądź monoterapią. W tabeli poniżej przedstawiono opcje terapeutyczne zalecane do stosowania w II lub kolejnej linii leczenia nawrotowych/opornych postaci DLBCL.

Tabela 9. Wytyczne leczenia DLBCL (w drugiej i kolejnych liniach) u dorosłych według *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* - schematy chemioterapii i immuno-chemioterapii [64, 65]

Schemat	Dawkowanie
≥2 linia (w populacji pacjentów, niekwalifikujących się do terapii wysokodawkowej/ASCT)	
DHAP ± rytuksymab	Dni 1–4: Cisplatyna 100 mg/m ² iv. w ciągu 24-godz. infuzji + cytozyna 2 g/m ² w 2 dawkach co 12 godzin iv. + deksametazon 40 mg p.o. lub iv. ± rytuksymab 375 mg/m ² iv. przed DHAP. 6-10 cykli powtarzanych w 3-4 tygodniach.
ESHAP ± rytuksymab	Dni 1–4: Etopozyd 40–60 mg/m ² Dni 1–5: Metylprednizolon 250–500 mg iv. Dzień 5: Cytarabina 2 g/m ² iv. przez 2–3 godz. Dni 1–4: Cisplatin 25 mg/m ² iv. w ciągu 24-godz. infuzji, ± Dzień 1 lub 5: Rytuksymab 375 mg/m ² iv. 3 cykle co 3-4 tygodnie
GDP ± rytuksymab	Dni 1 and 8: Gemcytabina 1000 mg/m ² iv. w ciągu 30 minut Dni 1–4: Deksametazon 40 mg p.o. Dzień 1: Cisplatyna 75 mg/m ² iv. lub karboplatyna w AUC 5 mg·min/ml iv. w ciągu 30 minut, ± Dzień 8: Rytuksymab 375 mg/m ² w powolnym wlewie iv. w chorobach CD20-pozytywnych Do 6 cykli co 3 tygodnie.
GemOX ± rytuksymab	Dzień 1: Gemcytabina 1000 mg/m ² i oksaliplatyna 100 mg/m ² ± rytuksymab 375 mg/m ² iv. Powtarzane co 15 dni jeśli ANC >1 × 10 ⁹ /l i liczba płytek krwi >100 × 10 ⁹ /l; w przeciwnym wypadku, co 3 tygodnie.
ICE ± rytuksymab	Dni 1–3: Etopozyd 100 mg/m ² iv. w bolusie Dzień 2: Karboplatyna AUC 5 mg·min/ml (maks. dawka 800 mg) iv. w bolusie i ifosfamid zmieszany z mesną, oba w dawce 5 g/m ² w czasie 24-godz ciągłego wlewu dożylnego rozpoczętego w 2 dniu cyklu Dni 5–12 (lub dni 7–14): Filgrastim 5 mcg/kg/dzień w cyklach 1-2, zwiększenie dawki do 10 mcg/kg/dzień od 3 cyklu do zakończenia pobierania komórek macierzystych krwi obwodowej, ± Dni 1 i 3: Rytuksymab 375 mg/m ² iv.; w 1 cyklu dodatkowa dawka rytuksymabu 375 mg/m ² w 2 dniu.

Kymriah[®] (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

	Powtarzane co 14 dni lub jeśli ANC >1000 komórek/ μ l i liczba płytek krwi >50000/ μ l
MINE \pm rytuksymab	<p>Dzień 1: Mitoksantron 8 mg/m² iv.</p> <p>Dni 1-3: Ifosfamid 2 g/m² iv. + MESNA iv. + etopozyd 100 mg/m² iv., \pm</p> <p>Dzień 1: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>2 cykle co 4 tygodnie, a następnie chemioterapia wysokodawkowa i autologiczny przeszczep komórek pnia (HDC-ASCT). Pacjenci w remisji po HDC-ASCT mogą otrzymywać rytuksymab w dawce 375 mg/m² iv. tygodniowo przez 4 tyg.</p>
≥ 2 linia (w populacji pacjentów, niekwalifikujących się do terapii wysokodawkowej/ASCT)	
Bendamustyna \pm rytuksymab	<p>Dni 1–2: Bendamustyna 120 mg/m² iv., \pm</p> <p>Dni 1: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>Do 6 cykli co 4 tygodnie.</p>
Brentuksymab vedotin w chorobie w limfoproliferacyjnej z komórek CD30+	<p>Brentuksymab vedotin 1,8 mg/kg iv. w ciągu 30 minut co 3 tygodnie.</p> <p>Cykle należy powtarzać do maksymalnie 16, progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>
CEPP \pm rytuksymab (p.o. i iv.)	<p>Dni 1 i 8: Cyklofosfamid 600 mg/m² iv.</p> <p>Dzień 1: Etopozyd iv. 70 mg/m² iv. (lub w dniach 1–3 jeśli nie podaje się doustnego etopozydu)</p> <p>Dzień 2 i 3: Etopozyd 140 mg/m² p.o.</p> <p>Dni 1–10: Prokarbazyna 60 mg/m² p.o. + prednizon 60 mg/m² p.o., \pm</p> <p>Dzień 1: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>Powtarzane co 4 tygodnie aż do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej choroby</p>
CEOP \pm rytuksymab	<p>Dzień 1: Cyklofosfamid 750 mg/m² iv., winkrystyna 1,4 mg/m² iv. i epirubicyna 60 mg/m² iv.</p> <p>Dni 1–5: Prednizon 100 mg/day p.o., \pm</p> <p>Dzień 0: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>Co najmniej 6 cykli co 3 tygodnie.</p>
DA-EPOCH \pm rytuksymab	<p>Dni 2–4: Doksorubicyna 15 mg/m² w formie ciągłego wlewu dożylnego + etopozyd 65 mg/m² w formie ciągłego wlewu dożylnego + winkrystyna 0,5 mg w formie ciągłego wlewu dożylnego</p> <p>Dzień 5: Cyklofosfamid 750 mg/m² iv</p> <p>Dni 1–14: Prednizon 60 mg/m² p.o., \pm</p> <p>Dzień 1: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>4-6 cykli co 3 tygodnie.</p>
GDP \pm rytuksymab	<p>Dni 1 i 8: Gemcytabina 1000 mg/m² iv.</p> <p>Dni 1–4: Deksametazon 40 mg iv.</p> <p>Dni 1–3: Cisplatyna 25 mg/m² iv. lub karboplatyna AUC 5mg-min/ml w 1 dniu, \pm</p> <p>Dzień 1: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>2-6 cykli (maks. 4 cykle jeśli stosowana jest karboplatyna) co 3 tygodnie.</p>
GemOx \pm rytuksymab	<p>Dni 1 and 8: Gemcytabina 1200 mg/m² w postaci 30-minutowej infuzji iv.</p> <p>Dzień 2: Oksaliplatyna 120 mg/m² w postaci 2-godz wlewu iv. \pm</p> <p>Dzień 1: Rytuksymab 375 mg/m² iv.</p> <p>6 cykli powtarzane co 3 tygodnie.</p>
Lenalidomid \pm rytuksymab (DLBCL nie-GCB)	<p>Dni 1–21: Lenalidomid 20 mg p.o. \pm rytuksymab 375 mg/m² iv. tygodniowo podczas 1 cyklu.</p> <p>Powtarzane co 4 tygodnie, aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie.</p>
Rytuksymab	Dzień 1: Rytuksymab 375 mg/m ² iv. podczas każdego cyklu chemioterapii, do 8 infuzji

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Gemcytabina + winorelbina ± rytuksymab	Dzień 1 and 8: Gemcytabina 1000 mg/m ² + winorelbina 30 mg/m ² lub Dzień 1 and 8: Gemcytabina 880 mg/m ² + winorelbina 25 mg/m ² + rytuksymab 375 mg/m ² . Do 6 cykli co 3 tygodnie.
Ibrutynib (DLBCL nie- GCB)	Ibrutynib 560 mg p.o./dzień. Powtarzane co 4 tygodnie aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

Terapia CAR T-Cell – zalecenia NCCN [63]

Aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel są terapiami anti-CD19 CAR T zatwierdzonymi przez FDA do leczenia dorosłych pacjentów z: nawrotową/oporną postacią chłoniaka DLBCL, chłoniakami B-komórkowymi o wysokim stopniu złośliwości (HGBL) i TFL – transformujący chłoniak grudkowy, po ≥ 2 wcześniejszych schematach terapii ogólnoustrojowej. Aksykabtagen cyloleucel jest również zatwierdzony do leczenia nawracającego/ opornego na leczenie pierwotnego chłoniaka śródpiersia z komórek B (PMBL) po ≥ 2 wcześniejszych schematach leczenia systemowego. Terapia oparta o aksykabtagen cyloleucel lub tisagenlecleucel prowadzi od uzyskania odpowiedzi na leczenie we wszystkich podgrupach chłoniaków także w *double-hit/triplehit lymphomas*, podtypach GCB i innych niż GCB oraz u pacjentów z nawrotową lub pierwotnie oporną na leczenie chorobą. Poziomy ekspresji CD19 nie korelują z uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie. Wytyczne NCCN zalecają terapię zmodyfikowanymi limfocytami CAR-T (aksykabtagen cyloleucel i tisagenlecleucel) u pacjentów osiągających PR po terapii drugiego rzutu (niezależnie od ich kwalifikacji do przeszczepu) oraz u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub progresją choroby pomimo leczenia drugiego rzutu.

ESMO (Tilly 2015)

Wybór strategii leczenia w populacji pacjentów z DLBCL, zgodnie z rekomendacjami ESMO, zależy od wieku chorego, ryzyka wg IPI i możliwości intensyfikacji dawkowania na dalszych etapach terapii. W grupie chorych do 60 r.ż. w pierwszej linii leczenia zalecanymi opcjami są:

- R-CHOP;
- schematy zbliżone do R-CHOP (np. R-ACVBP: rytuksymab, doksorubicyna, cyklofosfamid, windesyna, bleomycyna i prednizon; R-CHEOP: czyli R-CHOP z etopozydem).

Konsolidacja leczenia związana z radioterapią na okolice pierwotnie zajęte (IF-RT) jest zalecana u pacjentów z chorobą o niskim ryzyku rozrostu lub o niskim pośrednim ryzyku. W populacji pacjentów z chorobą o średnim i wysokim ryzyku należy rozważyć konsolidację z HDT i ASCT.

W grupie osób >60 r.ż. oprócz stratyfikacji na wiek (np. >80 lat) istotne jest podczas kwalifikacji pacjentów do leczenia również uwzględnianie statusu chorób współistniejących. Intensyfikacja leczenia R-CHOP w postaci zwiększenia dawek poszczególnych składowych schematu zalecana jest w subpopulacji z przedziału wiekowego 60-80 lat w dobrym stanie klinicznym, schemat R-mini-CHOP stosuje się u pacjentów >80 r.ż.

U pacjentów z nawrotem lub progresją choroby, wg rekomendacji ESMO, przyjęty schemat leczenia wybierany jest w oparciu o to, czy chory kwalifikuje się do przeprowadzenia przeszczepu ASCT oraz zdolności pacjenta do utrzymywania się w fazie remisji. Szczegółowe informacje na temat leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w tej grupie chorych zestawiono w poniższej tabeli.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 10. Nawrót lub progresja DLBCL – rekomendacje leczenia wg ESMO

Pierwszy nawrót/progresja	
Kwalifikujący się do przeszczepu	Niekwalifikujący się do przeszczepu
<p>Chemioterapia oparta na schematach z pochodnymi platyny R-DHAP: (rytuksymab, deksametazon; cytarabina i cisplatyna), R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, etopozyd i karboplatyna), R-GDP (rytuksymab, gemcytabina, cisplatyna, and deksametazon) jako terapię ratunkową</p> <p>W populacji pacjentów chemowrażliwych: R-HDT z przeszczepem autologicznym (ASCT) jako konsolidacja remisji</p> <p>Do rozważenia przeszczep allogeniczny (allo-SCT) w grupie pacjentów, u których wystąpił nawrót po R-HDT z ASCT lub u pacjentów z czynnikami ryzyka w nawrocie choroby</p>	<p>Schematy oparte o pochodne platyny i lub gemcytabinę</p> <p>Udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami</p>
>2 nawroty/progresja	
Kwalifikujący się do przeszczepu	Niekwalifikujący się do przeszczepu
<p>Allo-SCT</p> <p>Udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami</p>	<p>Udział w badaniach klinicznych z nowymi lekami</p> <p>Opieka paliatywna</p>

SIOG (Morrison 2015)

Międzynarodowe Wytyczne Onkologii Geriatrycznej (SIOG) rekomendują w pierwszej linii leczenia chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w populacji starszych pacjentów w dobrym stanie zdrowia (pozwalającym na przyjęcie pełnych dawek leków), stosowanie 6 cykli schematu R-CHOP-21. Alternatywnymi opcjami terapeutycznymi w grupie pacjentów starszych są schematy:

- R-COMP-21 i R-COMP-14 (rytuksymab, cyklofosfamid, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, prednizolon);
- R-mini-CHOP (R-CHOP z obniżonymi dawkami leków);
- DA-EPOCH-R (dostosowane dawki etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny, rytuksymabu);
- R-CNOP (rytuksymab, cyklofosfamid, mitoksantron, winkrystyna, prednizon) lub R-CVP (rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon), z rytuksymabem jako leczenie podtrzymujące;
- R-GCVP (rytuksymab, gemcytabina, cyklofosfamid, winkrystyna, prednizolon).

Podczas stosowania wyżej wymienionych schematów w populacji osób starszych z DLBCL należy w sposób szczególny monitorować nie tylko skuteczność takiego leczenia ale także potencjalne efekty toksyczne.

SIOG rekomenduje wykorzystanie radioterapii celem poprawy miejscowej kontroli nad chorobą oraz obniżenia możliwości wystąpienia nawrotu w miejscach jej pierwotnego występowania. Radioterapia może również przynieść korzyści u osób starszych z chorobą o szybkim tempie rozrostu guzów.

W przypadku wielu pacjentów w podeszłym wieku z nawrotową lub oporną na leczenie postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, cele leczenia ulegają modyfikacji i ograniczają się do utrzymania kontroli choroby, łagodzenia objawów oraz poprawy jakości życia. Mimo iż część pacjentów kwalifikuje się do przeprowadzenia ASCT, to przeszczep najczęściej nie jest rozważany jako alternatywna opcja postępowania. Wynika to z faktu, iż u osób starszych ryzyko nawrotu oraz zgonu po przeszczepie jest wyższe niż w populacji ogólnej, co wynika m.in. z ogólnego stanu zdrowia takich pacjentów i związanych z tym chorób współistniejących.

W znacznej grupie starszych pacjentów, którzy nie kwalifikują się zarówno do ASCT jak i intensywnej terapii ratunkowej, SIOG rekomenduje wybór następujących możliwości terapeutycznych:

- BSC (*best supportive care*);

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

- Leczenie skojarzone lub monoterapia i/lub
- Udział w badaniach klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono zalecane opcje terapeutyczne jako druga lub kolejna linia leczenia starszych pacjentów z nawrotową/oporną postacią DLBCL.

Tabela 11. Druga i kolejne linie leczenia pacjentów w podeszłym wieku z RR DLBCL – rekomendacje wg SIOG

Opcje terapeutyczne
Rytuksymab
Bendamustyna
CEPP ± B (cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon z lub bez bleomycyny)
GemOx ± R (gemcytabina, oksaliplatyna, z lub bez rytuksymabu)
CVP ± R (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon, z lub bez rytuksymabu)
Etopozyd
Lenalidomid
PEP-C (prednizon, etopozyd, prokarbazyna, cyklofosfamid)

2.9. Rokowanie

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych w przebiegu [93]. U pacjentów z nieleczonym DLBCL mediana przeżycia wynosi mniej niż 1 rok, a zakres sięga od kilku do kilkunastu miesięcy [93, 20]. Pacjenci z nawrotową/oporną postacią DLBCL nie objęci leczeniem przeżywają 3-4 miesiące [77].

Początkowo choroba obejmuje zwykle pojedynczy region węzłowy lub pozawęzłowy, ale nieleczona szybko szerzy się drogą naczyń krwionośnych i limfatycznych do odległych węzłów chłonnych oraz innych narządów [93].

Rokowanie u chorych na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B zależy głównie od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek uzyskiwanych odpowiedzi całkowitych na leczenie I linii u chorych w stopniu zaawansowania I-II (według Ann Arbor) wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. W stopniu zaawansowania choroby III-IV (według Ann Arbor) odsetek CR wynosi natomiast około 75%, a przeżyć 5-letnich około 50–60% [93]. Ogółem około połowa (do 60%) chorych odpowiada na leczenie uzyskując prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia na poziomie 60% [93, 92, 20].

Rokowanie u chorych z nawrotowym DLBCL, którzy **nie odpowiedzieli na leczenie II linii**, jest złe, odsetki 1–3-letnich OS **nie przekraczają 10%** [93]. W przypadku rozważanej grupy chorych z drugim i kolejnym nawrotem pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej **w ramach badań klinicznych nad nowymi częstkami**.

Zdecydowaną większość nawrotów odnotowuje się w 3 pierwszych latach trwania choroby. Około 10% z nich występuje w okresie późniejszym niż 5 lat od zakończenia leczenia. Intensywną terapię ratunkową wraz z przeszczepem autologicznym (HSCT) można przeprowadzić u nie więcej niż połowy pacjentów z nawrotem DLBCL i tylko u części z nich (ok. 30%) taka opcja leczenia ma przewagę nad konwencjonalną chemioterapią, a u niewielkiego odsetka (ok. 10%) prowadzi do wyleczenia [93].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

W populacji pacjentów, u których ze względu na wiek, zły stan ogólny lub choroby towarzyszące, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia ratunkowego i przeszczepu autologicznego HSCT, rokowanie jest bardzo złe. Mediana czasu przeżycia w tej grupie chorych nie przekracza kilku miesięcy [93].

Do kluczowych czynników prognostycznych rzutujących nie tylko na efekty leczenia ale także dalsze rokowanie pacjentów w nawrotowym/opornym na leczenie DLBCL zalicza się:

- Nawrót vs oporność: pacjenci z postacią nawrotową mają odsetek odpowiedzi ogółem (ORR, ang. *overall response rate*) wyższy niż pacjenci oporni na leczenie;
- Skorygowany wiekiem Międzynarodowy Wskaźnik Czynn timerów Prognostycznych (IPI): pacjenci z wyższą wartością IPI (stadium III/IV zaawansowania choroby, podwyższony poziom LDH w osoczu, stan zdrowia wg skali Karnofskiego <80%) wykazują gorsze rokowanie;
- Status stosowania rytuksymabu: pacjenci *naive* wykazują wyższe wartości odpowiedzi na leczenie;
- Czas do nawrotu: wystąpienie nawrotu w czasie pierwszego roku stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy [77].

Zdiagnozowany podtyp GCB lub ABC nie ma znaczącej wartości prognostycznej u pacjentów z nawrotową/oporną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B [77].

2.10. CAR-T

2.10.1. Opis technologii CAR-T

Chemioterapia oraz radioterapia, wraz z przeszczepem szpiku, już od dłuższego czasu są podstawą niechirurgicznego leczenia nowotworów. Jednak wiele typów nowotworów pozostaje opornych na leczenie (oporność pierwotna) lub wytwarza taką oporność w czasie terapii. To prowadzi zwykle do nawrotu choroby i znacznego zmniejszenia rokowania dla pacjentów. Pomimo nowych opcji terapeutycznych, takich jak przeciwciała monoklonalne lub drobnocząsteczkowe inhibitory, stosowanych głównie w nowotworach hematologicznych, odpowiedź na leczenie nie jest jednorodna między pacjentami i zwykle wiąże się z dużym odsetkiem nawrotów choroby i bardzo słabym rokowaniem [4]. W przypadku opornej lub nawrotowej choroby nowotworowej obecnie mało jest dostępnych opcji leczenia lub brak terapii, które doprowadzają do całkowitej eliminacji komórek nowotworowych. Istnieje wiele dowodów wskazujących na duże znaczenie układu immunologicznego oraz w szczególności limfocytów w kontrolowaniu oraz usuwaniu komórek nowotworowych. Wiele dostępnych terapii skupia się właśnie na wykorzystaniu układu immunologicznego w celu osiągnięcia efektu klinicznego.

Jedną z takich obiecujących technologii jest CAR-T, czyli genetyczna modyfikacja limfocytów T w celu ekspresji przez nich chimerycznych receptorów antygenowych (CAR), które rozpoznają antygeny powierzchniowe niezależnie od ograniczeń głównego układu zdolności tkankowej (MHC). CAR-T skierowane przeciwko antygenom znajdującym się na powierzchni komórek nowotworowych prowadzą do ich śmierci po kontakcie z antygenem. CAR składają się z zewnątrzkomórkowej domeny łączącej, regionu zawiasowego, domeny transbłonowej oraz jednej lub kilku wewnątrzkomórkowych domen sygnałowych. Jednołańcuchowe fragmenty zmienne (ang. *single-chain variable fragments, scFvs*) otrzymane z przeciwciał reaktywnych względem antygenów nowotworowych są najczęściej stosowane, jako zewnątrzkomórkowe domeny łączące. We wszystkich CAR znajduje się domena z łańcuchem CD3ζ, która pełni rolę wewnątrzkomórkowej domeny sygnałowej.

2.10.1.1. Kymriah® (tisagenlecleucel)

Kymriah® należy do technologii medycznych CAR-T CD19, w której stosuje się autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19.



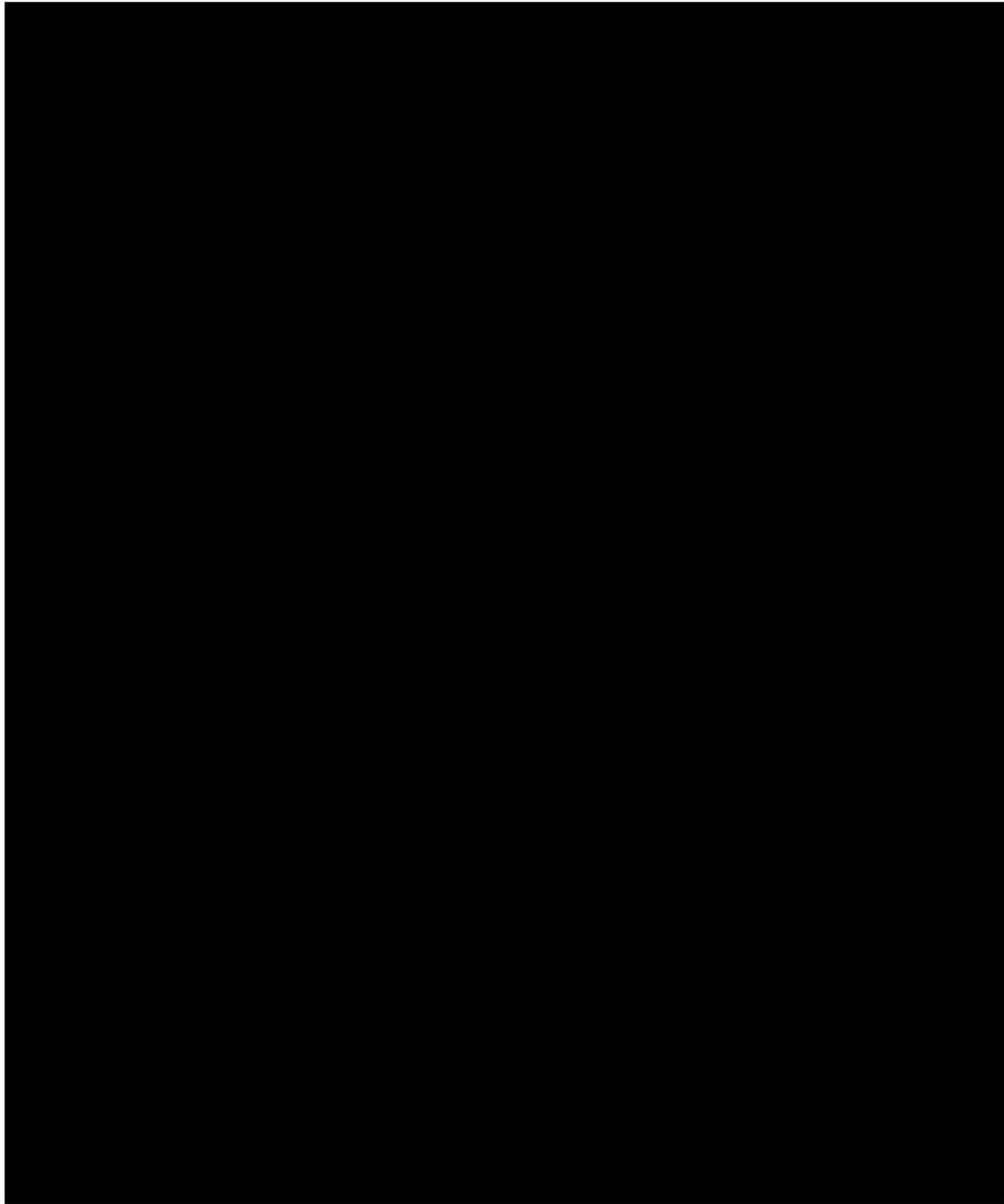
Wytwarzanie Kymriah® jest to proces, którego najważniejszym elementem są limfocyty T. Autologiczny materiał pobrany od pacjenta w czasie leukaferazy jest w laboratorium produkcyjnym wzbogacany w limfocyty T, które są następnie aktywowane/transdukowane, namnażane *ex vivo* do osiągnięcia docelowej dawki, a następnie kriokonserwowane przed wysłaniem do ośrodka zajmującego się leczeniem danego pacjenta.

Istotne jest to, że leczenie za pomocą Kymriah® polega na podaniu **jednorazowej infuzji dożyłnej**. Jest to szczególnie ważne w terapii pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL, którzy najczęściej są już po wielu etapach leczenia składających się z bardzo wielu infuzji leków oraz innych zabiegów diagnostycznych. Każdy kolejny schemat leczenia z dodatkowymi infuzjami stanowi bardzo duże obciążenie dla organizmu z powodu występowania toksyczności oraz przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Zastosowanie w tej grupie pacjentów produktu leczniczego Kymriah® pozwoli na ograniczenie terapii do jednorazowej infuzji dożyłnej.

Terapia CAR-T to najbardziej innowacyjna, i jak potwierdzają badania, skuteczna forma terapeutyczna, która wykorzystuje mechanizm układu immunologicznego i polega na opracowaniu dla każdego pacjenta leku na bazie jego własnych limfocytów.

CAR-T (ang. chimeric antigen receptors T cells) oznacza limfocyty T z chimerowym receptorem antygenowym. Terapia CAR-T jest obecnie najbardziej zaawansowaną i spersonalizowaną technologią stosowaną w leczeniu hematologicznym, stworzoną z myślą o wykorzystaniu mechanizmu układu odpornościowego do walki z nowotworem. Limfocyty T, których zadaniem jest rozpoznawanie i zwalczanie nieprawidłowych komórek, a także mikroorganizmów, są jednymi z najważniejszych komórek układu odpornościowego. Immunoterapia CAR-T polega na tym, iż w pierwszej fazie podczas specjalistycznego procesu filtrowania krwi tzw. leukaferazy następuje izolowanie leukocytów, w tym limfocytów T, komórek układu odpornościowego. Następnie są one zamrażane i przekazane do laboratorium, gdzie następuje kolejna faza procesu, mianowicie ich modyfikacja genetyczna. Do DNA limfocyty T przy użyciu wirusa wprowadza się obcy fragment materiału genetycznego, czyli wszczepia im się gen, który koduje chimerowy receptor rozpoznający antygen specyficzny dla nowotworu, z którym ta komórka ma walczyć. W ten sposób wskazuje się takiej komórce co jest jej celem, jakie komórki w organizmie ma rozpoznawać i eliminować. Opracowany materiał jest namnażany i z powrotem wprowadzany za pomocą jednorazowej infuzji do organizmu pacjenta. Immunoterapia CAR-T jest przykładem najbardziej spersonalizowanej formy terapeutycznej, bowiem dla każdego pacjenta produkowany jest jego własny lek z jego własnych limfocytów [85].

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Wykonalność oraz wiarygodność scentralizowanej produkcji Kymriah® oraz koordynacji procedur leukaferazy i wysyłki z wielu ośrodków na całym świecie została potwierdzona w międzynarodowym badaniu klinicznym JULIET [80].

[Redacted]

[Redacted] krwiotwórczych komórek macierzystych, [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.10.1.2. Program REMS i RMP

Obecnie pacjenci leczeni za pomocą Kymriah® są włączani do programu REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy: Cytokine release syndrome and neurological toxicities). Jest to program stworzony przez FDA stosowany do strategii oceny ryzyka i jego ograniczania, którym obejmowane są niektóre leki według decyzji FDA. W przypadku Kymriah program REMS zawiera wytyczne ograniczania ryzyka związanego zespołem uwalniania cytokin i toksyczności neurologicznej związanych z terapią [35]. FDA ustaliła, że włączenie Kymriah® do programu REMS jest konieczne, aby zapewnić, że korzyści płynące ze stosowania tej terapii CAR-T przewyższają ryzyko. Zadaniem Kymriah® REMS jest informowanie podmiotów świadczących usługi opieki zdrowotnej o ryzyku związanym z zespołem uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrom, CRS) i toksyczności neurologicznej obserwowanym w przypadku stosowania Kymriah®. Główne cele programu to:

- zapewnienie, że szpitale i powiązane z nimi kliniki, które stosują Kymriah®, są specjalnie certyfikowane i mają natychmiastowy dostęp do tocilizumabu na miejscu,
- zapewnienie, że osoby które przepisują oraz dostarczają pacjentom Kymriah® wiedzą jak zarządzać ryzykiem związanym z CRS i toksycznością neurologiczną.

Aby dany szpital mógł stosować Kymriah® musi uzyskać specjalny certyfikat. Certyfikat ten jest wydawany przedstawicielowi szpitala, który ukończy pomyślnie szkolenie dotyczące stosowania Kymriah® a ośrodek przejdzie audyt przeprowadzony przez FDA lub Novartis. Przedstawiciel zobowiązuje się do tego, że personel zaangażowany w terapię za pomocą Kymriah® jest odpowiednio przeszkolony. Ponadto jest on odpowiedzialny za:

- systematycznie szkolenie nowego personelu,
- ponowne szkolenie personelu, gdy w ciągu 1 roku nie stosowano Kymriah®,

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

- zapewnienie dostępności do natychmiastowego użycia minimum 2 dawek tocilizumabu przed podaniem Kymriah®;
- przekazanie pacjentowi oraz jego bliskim informacji oraz specjalnej broszury (*Program Patient Wallet Card*) o objawach CRS i toksyczności neurologicznej wymagającej natychmiastowej interwencji medycznej oraz konieczności pozostawania pacjenta w odległości gwarantującej przybycie do certyfikowanego ośrodka w ciągu maksymalnie 2 godzin po podaniu Kymriah® przez co najmniej 4 tygodnie, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Szpital zobowiązuje się do:

- ponownego uzyskania certyfikatu w przypadku zmiany reprezentanta szpitala i powiązanych z nim klinik,
- raportowania jakichkolwiek działań niepożądanych sugerujących CRS lub toksyczność neurologiczną,
- utrzymywania dokumentacji świadczącej, że wszystkie zalecenia i procedury programu REMS są przestrzegane oraz przekazanie dokumentacji na polecenie FDA, Novartis lub osób trzecich działających w imieniu Novartis,
- współpracowania w czasie audytu prowadzonego przez FDA, Novartis lub osób trzecich działających w imieniu Novartis, sprawdzających przestrzeganie procedur programu REMS,
- podania Kymriah® tylko po weryfikacji, że w ośrodku dostępne są co najmniej 2 dawki tocilizumabu, które mogą być podane każdemu pacjentowi w ciągu 2 godzin.

Przekazania pacjentom specjalnego informatora (KYMRIAH REMS Program Patient Wallet Card), w którym są zawarte informacje dotyczące:

- Objawów CRS oraz toksyczności neurologicznej, wymagających natychmiastowej pomocy lekarskiej
- Znaczenia przebywania w odległości umożliwiającej dojazd do certyfikowanego szpitala w ciągu 2 godzin, przez co najmniej 4 tygodnie, o ile lekarz nie zaleci inaczej.

W Europie wraz z dopuszczeniem Kymriah® do obrotu został wprowadzony „Plan zarządzania ryzykiem” (ang. Risk Management Plan, RMP) [10]. Według niego podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka (najważniejsze elementy):

Dostępność tocilizumabu i kwalifikacja ośrodka

Aby zminimalizować ryzyko związane z leczeniem produktem KYMRIAH, Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by szpitale i powiązane z nimi ośrodki wydające produkt KYMRIAH posiadały szczególne kwalifikacje, zgodnie z ustalonym programem kontroli dystrybucji.

Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić w ośrodku natychmiastowy dostęp do tocilizumabu dla każdego pacjenta, jako leku wymaganego w postępowaniu z CRS. Szpitale powinny mieć dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Produkt KYMRIAH będzie dostarczany wyłącznie do wykwalifikowanych szpitali i powiązanych z nimi ośrodków i tylko, jeśli fachowy personel medyczny uczestniczący w leczeniu pacjenta ukończył edukacyjny program szkoleniowy.

Program edukacyjny

Przed wprowadzeniem produktu KYMRIAH na rynek w każdym Kraju Członkowskim Podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych z Narodowym Organem Rejestracyjnym.

Program edukacyjny dla fachowego personelu medycznego

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym Kraju Członkowskim, w którym produkt KYMRIAH będzie dostępny na rynku, cały fachowy personel medyczny zajmujący się przepisywaniem, wydawaniem i podawaniem produktu leczniczego KYMRIAH otrzymał dokument ze wskazówkami, mającymi na celu:

- ułatwienie rozpoznania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych
- ułatwienie postępowania z CRS i ciężkimi neurologicznymi działaniami niepożądanymi
- zapewnienie odpowiedniego monitorowania CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych
- ułatwienie przekazania pacjentom wszystkich istotnych informacji
- zapewnienie odpowiedniego zgłaszania działań niepożądanych
- przedstawienie szczegółowych instrukcji dotyczących procedury rozmrażania
- zapewnienie dostępności w ośrodku tocilizumabu na każdego pacjenta, przed przystąpieniem do leczenia

Program edukacyjny dla pacjentów

Ma na celu poinformowanie i wyjaśnienie pacjentom:

- ryzyka CRS i ciężkich neurologicznych działań niepożądanych związanych z produktem KYMRIAH
- potrzeby natychmiastowego zgłaszania objawów lekarzowi prowadzącemu
- potrzeby pozostawania w bliskiej odległości od ośrodka, w którym podano pacjentowi KYMRIAH przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji produktu leczniczego KYMRIAH
- potrzeby noszenia zawsze przy sobie karty ostrzegawczej dla pacjenta

3. INTERWENCJA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego Kymriah® [10] przez Europejską Agencję Leków (EMA).

Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Kymriah® [10]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Kymriah®
Postać farmaceutyczna	1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ komórek, dyspersja do infuzji
Opis ogólny	Kymriah jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, autologiczne limfocyty T, zmodyfikowane genetycznie w warunkach ex vivo przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. chimeric antigen receptor, CAR).
Wygląd produktu leczniczego	Dyspersja w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego
Rodzaj i zawartość opakowania	Każdy worek infuzyjny z produktem Kymriah wykonany z kopolimeru etylenu i octanu winylu zawiera dyspersję komórek tisagenlecleucelu o zależnym od serii stężeniu autologicznych limfocytów T zmodyfikowanych genetycznie w taki sposób, aby wykazywały one ekspresję chimerycznego receptora antygenowego skierowanego przeciwko CD19 (żywe limfocyty T posiadające receptor CAR). Stężenie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR zależy od wskazania i masy ciała pacjenta (w przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej [ALL] z komórek B). Skład komórkowy i ostateczna liczba komórek różnią się pomiędzy seriami przeznaczonymi dla poszczególnych pacjentów. Oprócz limfocytów T, w produkcie mogą być również obecne komórki NK. Informacja o liczbie żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR/ml i całkowitej liczbie komórek zawartej w danym produkcie jest podana w dokumentacji przygotowanej dla danej serii dołączonej do produktu Kymriah. 1-3 worki infuzyjne zawierające łącznie 1,2 x 10 ⁶ do 6 x 10 ⁸ żywotnych limfocytów T posiadających receptor CAR.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/18/1297/001
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23.08.2018
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL	01.04.2020
Status leku sierocego	Tak: 12 marzec 2014 r. – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP, ang. Committee for Orphan Medicinal Products) wydał pozytywną opinię dla autologicznych komórek T transdukowanych wektorem lentiwirusowym zawierającym chimeryczny receptor antygenowy skierowany przeciw CD19 w leczeniu białaczki/chłoniaka limfoblastycznego z limfoblastów B 29 kwiecień 2014 r. – Komisja Europejska przyznała firmie Novartis Europharm Limited, oznaczenie leku sierocego (EU/3/14/1266) dla autologicznych komórek T transdukowanych wektorem lentiwirusowym zawierającym chimeryczny receptor antygenowy skierowany przeciw CD19 w leczeniu białaczki/chłoniaka limfoblastycznego z limfoblastów B 19 lipiec 2018 r. – COMP rekomendował aby produkt leczniczy Kymriah pozostał w rejestrze leków sierocych (Community Register of Orphan Medicinal Products) utrzymując w ten sposób status leku sierocego we wskazaniu białaczka/chłoniak limfoblastyczny z limfoblastów B

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

3.1.1.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: jeszcze nieprzydzielony.

3.1.1.2. Mechanizm działania

Tisagenlecleucel to autologiczna, immunokomórkowa terapia przeciwnowotworowa, polegająca na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), w celu zidentyfikowania i wyeliminowania komórek z ekspresją CD19. CAR składa się z fragmentu mysiego przeciwciała o pojedynczym łańcuchu, który rozpoznaje CD19 i łączy się z wewnątrzkomórkowymi domenami sygnałowymi z 4-1BB (CD137) i CD3 zeta. Element CD3 zeta ma krytyczne znaczenie dla rozpoczynania aktywacji limfocytów T i aktywności przeciwnowotworowej, natomiast 4-1BB nasila rozprzestrzenianie i utrzymywanie się tisagenlecleucelu. Po związaniu z komórkami wykazującymi ekspresję CD19, CAR transmituje sygnał sprzyjający rozprzestrzenianiu limfocytów T i utrzymywaniu się tisagenlecleucelu.

3.1.1.3. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:

- Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu.
- Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.

3.1.1.4. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi produktem Kymriah. Przed infuzją ośrodek musi dysponować sprzętem niezbędnym do leczenia nagłych przypadków i tocilizumabem dostępnym na pacjenta do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin. Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin.

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.

Dawkowanie

Dawkowanie u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL z komórek B:

- Pacjenci o masie ciała 50 kg i mniejszej: 0,2 do 5 x 10⁶ żywych CAR-dodatnich limfocytów T/kg masy ciała.
- Pacjenci o masie ciała powyżej 50 kg: 0,1 do 2,5 x 10⁸ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).

Dawkowanie u dorosłych pacjentów z DLBCL

- 0,6 do 6 x 10⁸ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).

Kondycjonowanie przed leczeniem (chemioterapia limfodeplecyjna)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah zaleca się podanie chemioterapii limfodeplecyjnej, chyba, że liczba białych krwinek (ang. white blood cells, WBC) w czasie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję wynosi $\leq 1\ 000$ krwinek/ μl .

Zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu Kymriah. Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłynę ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi $>1\ 000$ krwinek/ μl , wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.

DLBCL

Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to:

- Fludarabina (25 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (250 mg/m² pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).

Jeśli u pacjenta podczas uprzedniego stosowania cyklofosfamidu wystąpiło krwotoczne zapalenie pęcherza w 4. stopniu nasilenia lub pacjent wykazywał stan oporności na chemioterapię schematem zawierającym cyklofosfamid podawanym na krótko przed chemioterapią limfodeplecyjną, należy zastosować następujący schemat:

- Bendamustyna (90 mg/m² pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).

Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli liczba białych krwinek (WBC) u pacjenta wynosi $\leq 1\ 000$ komórek/ μl w czasie 1 tygodnia poprzedzającego infuzję produktu Kymriah.

Premedykacja

Aby zminimalizować potencjalne ostre reakcje na infuzje zaleca się zastosowanie u pacjentów premedykacji paracetamolem i difenhydraminą lub innym lekiem przeciwhistaminowym H1 w czasie około 30 do 60 minut przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Nie należy na żadnym etapie stosować kortykosteroidów, z wyjątkiem stanów nagłego zagrożenia życia.

Ocena kliniczna przed infuzją

Leczenie produktem Kymriah należy opóźnić w niektórych grupach pacjentów podlegających ryzyku.

Monitorowanie pacjenta po infuzji

Pacjentów należy monitorować codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji, pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego zespołu uwalniania cytokin, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych. Lekarze powinni rozważyć hospitalizowanie pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub po wystąpieniu pierwszych przedmiotowych lub podmiotowych objawów zespołu uwalniania cytokin i (lub) zdarzeń neurologicznych.

Po pierwszych 10 dniach po infuzji pacjent powinien być monitorowany według uznania lekarza.

Należy pouczyć pacjentów, by pozostawali w bliskiej odległości (do 2 godzin podróży) od wykwalifikowanego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

Szczególne populacje pacjentów:

Dzieci i młodzież

ALL z komórek B: Nie przeprowadzono formalnych badań u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

DLBCL: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

ALL z komórek B: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah w tej populacji pacjentów nie zostały ustalone.

DLBCL: Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Pacjenci seropozytywni z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV)

Brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu leczniczego Kymriah dla pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV lub czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany podczas leukaferazy pochodzący od tych pacjentów nie będzie przyjmowany do wytworzenia produktu Kymriah. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu musi być wykonane badanie przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Środki ostrożności, jakie należy zachować przed rozpoczęciem postępowania z produktem leczniczym i jego podawaniem

Ten produkt leczniczy zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. Osoby z fachowego personelu medycznego postępujące z produktem Kymriah powinny zachowywać odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawiczki i okulary ochronne), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych tak, jak w przypadku każdego materiału pochodzenia ludzkiego.

Przygotowanie do infuzji

Przed infuzją produktu leczniczego Kymriah należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku (workach) infuzyjnym.

Czas rozmrażania produktu Kymriah i podania infuzji powinien być skoordynowany. Szczegółowe informacje o oględzinach i rozmrażaniu zawartości worka do infuzji, patrz punkt 6.6. Należy wcześniej potwierdzić godzinę rozpoczęcia infuzji uwzględniając rozmrażanie produktu Kymriah tak, aby lek był już dostępny, gdy pacjent będzie gotowy do otrzymania infuzji. Po rozmrożeniu produktu leczniczego Kymriah i osiągnięciu przez niego temperatury pokojowej (20°C -25°C) należy podać go w infuzji w ciągu 30 minut, aby zachować maksymalną żywotność produktu. W czas ten wliczają się również wszelkie przerwy w infuzji.

Podawanie

Produkt leczniczy Kymriah należy podawać w infuzji dożylną przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę, przepływem grawitacyjnym. Należy podać w infuzji całą zawartość worka (worków). Do przepłukania cewnika przed infuzją i po infuzji należy używać roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Po podaniu pełnej objętości produktu leczniczego Kymriah worek infuzyjny należy przepłukać 10-30 ml roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) poprzez tzw. back priming (podłączenie drugiego zestawu, otwarcie zacisku i grawitacyjne opróżnienie pierwszego zestawu z całej zawartości), aby upewnić się, że jak największa liczba komórek została podana w infuzji pacjentowi.

Jeśli objętość produktu leczniczego Kymriah do podania wynosi ≤ 20 ml, można zastosować wstrzyknięcie dożylną jako alternatywną metodę podania.

3.1.1.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

3.1.2. Rejestracja ocenianej interwencji

W ramach przeglądu przeszukane dane na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) [43] i European Medicines Agency (EMA) [34], jako źródła informacji o dopuszczeniu leku do obrotu, odpowiednio: w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej.

Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne/dopuszczenie do obrotu dla leku Kymriah®

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji/ dopuszczenie do obrotu
Dopuszczenie do obrotu			
FDA [43]	Stany Zjednoczone/2017 (pB-ALL) oraz 2018 (B-cell lymphoma)	1. Leczenie pacjentów do 25 roku życia pB-ALL z, u których wystąpiła oporność lub drugi lub kolejny nawrót choroby 2. Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym, chłoniakiem z dużych komórek B po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, w tym rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (DLBCL), chłoniak z dużych komórek B i DLBCL powstały z chłoniaka grudkowego	pozytywna
EMA [10, 80]	Europa/2018	Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu: 1. Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 lat włącznie, z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B, oporną na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. 2. Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.	pozytywna

3.1.3. Rekomendacje dotyczące finansowania

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – Kymriah® biorąc pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu jak i nazwę substancji czynnej – tisagenlecleucel.

Zidentyfikowane pozytywne rekomendacje dla tisagenlecleucelu w analizowanym wskazaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla Kymriah® w DLBCL

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji
Rekomendacje refundacyjne			
CADTH [33]	Kanada/2019	Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu: 1. Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 3 do 25 lat z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji;	Pozytywna

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

		niekwalifikujących się do transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. 2. <u>Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.</u>	
NICE [47]	Wielka Brytania/2019	Leczenie tisagenlecleucelem rekomendowane jest w ramach Cancer Drugs Fund jako opcja terapeutyczna w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego	Pozytywna
HAS [45]	Francja/2018	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym, rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B (DLBCL) w trzeciej lub dalszych liniach leczenia	Pozytywna (warunkowa)*
MSAC [61]	Australia/2020	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym, rozlanym chłoniakiem z dużych limfocytów B (DLBCL)	Pozytywna
IQWiG [52]	Niemcy/2019	Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego	pozytywna
SMC [81]	Szkocja/2019	Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego	Pozytywna
AIFA [2]	Włochy/2019	Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu: 1. Dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku od 3 do 25 lat włącznie z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) z komórek B oporną na leczenie; która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji; niekwalifikujących się do transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu. 2. <u>Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.</u>	Pozytywna (payment at results)

*uzupełnienie danych długoterminowych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa

4. KOMPARATORY

4.1. Wybór i opis interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [91] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [91]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [91, 79].

Analiza polskich i zagranicznych wytycznych leczenia wnioskowanej populacji oraz [REDACTED]

CAR-T w postaci tisagenlecleucelu jest bowiem terapią ratującą życie, której celem jest wyleczenie pacjenta, a podawana jest w sytuacji braku innych możliwości leczenia. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci wysoce przeleczeni, którzy wykorzystali wszystkie dostępne technologie medyczne, z tego powodu można stwierdzić, że dla ocenianej technologii medycznej nie ma, w omawianej sytuacji klinicznej, technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. W przypadku chorób rzadkich (r/r DLBCL jest chorobą rzadką), w szczególności uwarunkowań etycznych dotyczących prowadzenia prób klinicznych uzasadniona jest ocena efektywności eksperymentalnej w oparciu o badania jednoramienne.

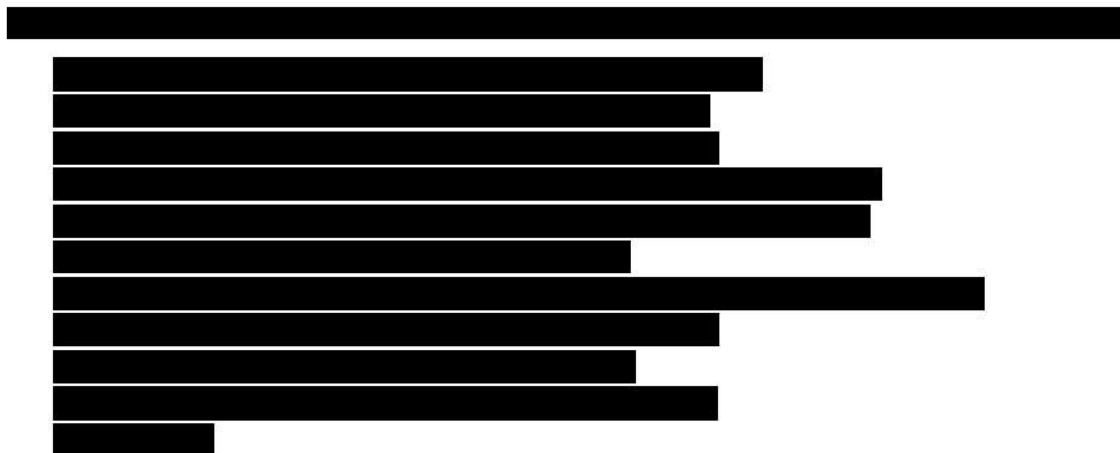
Bardzo wysoką efektywność Kymriah® udowodniono zarówno w ramach badań klinicznych jak i rzeczywistej praktyce, co szeroko przeanalizowano w analizie efektywności klinicznej stanowiącej część niniejszego wniosku. Klinicznie istotny, pozytywny wpływ na kluczowe efekty zdrowotne terapii opartej o wysoce zaawansowaną technologię Kymriah® wykazano w jednoramiennych próbach bez grupy kontrolnej.

W ramach aktualnej praktyki klinicznej nie istnieje terapia uznana za standard leczenia pacjentów z nawrotową lub oporną postacią chłoniaka rozlanego z dużych komórek B po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego, w związku z tym istnieją obecnie ograniczone możliwości wyleczenia pacjentów z r/r DLBCL. Za najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną, [REDACTED] oraz zapisy zamieszczone w rekomendacji NICE dla Kymriah [62], uważa się chemioterapię ratunkową (czyli terapię mającą na celu opanowanie choroby a nie definitywne jej wyleczenie). Leczenie po 2 lub więcej terapiach ogólnoustrojowych, które jest aktualnie dostępne niejednokrotnie ma zatem charakter paliatywny, natomiast celem użycia CAR-T (tisagenlecleucel) jest wyleczenie. W analizowanej populacji pacjentów dostrzec należy niezaspokojoną potrzebę medyczną, a tisagenlecleucel stanowi nową skuteczną opcję leczenia, która znacząco zwiększa szansę na przeżycie oraz poprawia jakość życia pacjentów.

Wytyczne kliniczne w leczeniu chłoniaków nieziarniczych, w tym chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (NCCN 2020 (National Comprehensive Cancer Network) [65], ESMO 2015 (European Society for Medical Oncology) [11], SIOG 2015 (Society of Geriatric Oncology) [40], PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; aktualizacja 26-05-2020r.) [3]), [REDACTED]

[REDACTED] wskazują, iż w populacji dorosłych pacjentów z nawracającym

lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego stosuje się w Polsce terapię ratunkową (chemioterapia).



Aksykabtagen cyloleucel – jako nieadekwatna interwencja alternatywna

Dodatkowo, najnowsze wytyczne NCCN rekomendują w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B po co najmniej 2 liniach leczenia systemowego, stosowanie terapii CAR-T. Obok tisagenlecleucelu zaleca się aksykabtagen cyloleucel, który pozycjonowany jest we wnioskowanym wskazaniu tak jak Kymriah, a rejestrację w postaci produktu Yescarta uzyskał na terenie Unii Europejskiej w 2018 roku a w USA rok wcześniej. W Polsce, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku [69], aksykabtagen cyloleucel nie jest objęty refundacją ze środków publicznych. Leczenie z jego udziałem nie jest również finansowane w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Yescarta nie spełnia zatem kluczowego kryterium doboru adekwatnej interwencji alternatywnej stanowiącej we wnioskach refundacyjnych komparator dla ocenianej technologii. Ponadto, przeprowadzone na potrzeby niniejszego dokumentu niesystematyczne wyszukiwanie potwierdziło brak badań *head-to-head* dla porównania Kymriah vs Yescarta w analizowanym wskazaniu, które potencjalnie mogłyby stanowić źródło wiarygodnych danych porównawczych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii. Co więcej zidentyfikowane badania jednoramienne, tj. szeroko opisywana w analizie efektywności klinicznej, stanowiącej część niniejszego wniosku, próba kliniczna *JULIET* (tisagenlecleucel) oraz badanie rejestracyjne typu *single-arm ZUMA-1* (aksykabtagen cyloleucel) cechują się wysoką heterogenicznością wykluczającą wiarygodne porównanie obu rozpatrywanych interwencji.

Porównanie efektywności klinicznej Kymriah vs Yescarta w oparciu o ww. badania jest niemiarodajne ze względu na różnice np. w: projektach obu prób, populacji pacjentów, rodzaju chemioterapii limfodeplecyjnej i terapii pomostowej, czasie, który upłynął od leukaferazy do infuzji tisa-cel lub axi-cel czy w skalach ocen przyjętych w celu określenia stopnia nasilenia analizowanych AEs.

Szczegółowe zestawienie kluczowych różnic pomiędzy technologiami Kymriah i Yescarta oraz zidentyfikowanymi badaniami oceniającymi efektywność kliniczną obu opcji terapeutycznych zamieszczono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 15. Kluczowe różnice pomiędzy badaniami *JULIET* (tisagenlecleucel) i *ZUMA-1* (aksykabtagen cyloleucel)

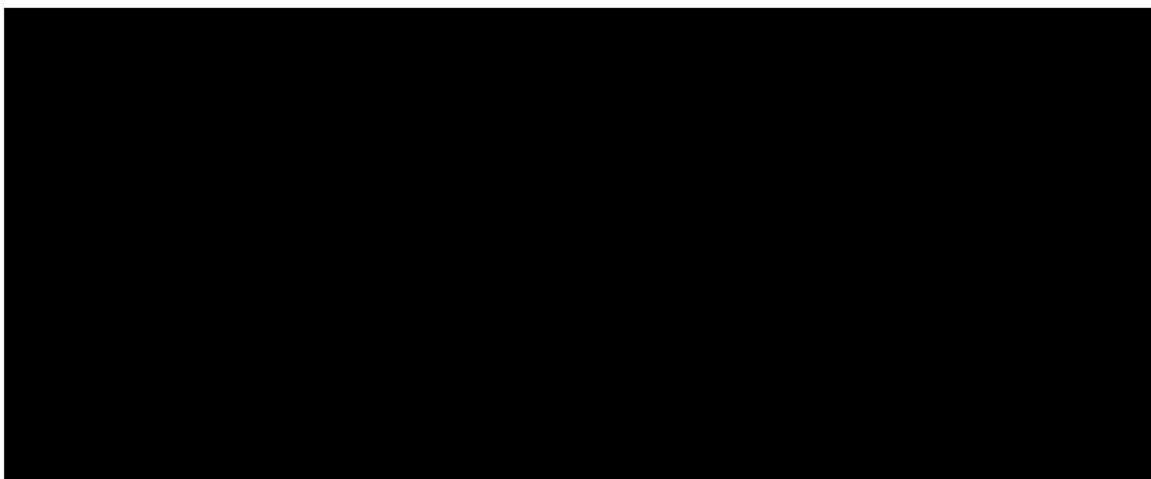
Parametr	Kymriah	Yescarta
	<i>JULIET</i>	<i>ZUMA-1</i>
Biologiczne różnice pomiędzy użytymi CAR-T – odmienny profil kliniczny	costimulatory domain: 4-1BB* transmembrane domain: CD8*	costimulatory domain: CD28* transmembrane domain: CD28*

Kymriah[®] (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat kondycjonowania	74% Fludarabina (25 mg/m ²) i cyklofosfamid (250 mg/m ² w dniach - 5, - 4 i - 3), 19% bendamustyna (90 mg/m ² w dniach - 4 i - 3); 7% bez zastosowania schematu	100% Fludarabina (30 mg/m ²) i cyklofosfamid (500 mg/m ² w dniach - 5, - 4 i - 3)
Terapia pomostowa	Terapia pomostowa była dozwolona po rejestracji pacjentów do badania podczas oczekiwania na produkcję (90%)	Nie istniała możliwość przeprowadzenia terapii pomostowej po rejestracji podczas oczekiwania na produkcję (0%)
Proces leukaferezy	Leukaferezę przeprowadzono możliwie najszybciej (nawet przed rejestracją pacjentów do badania) Kriokonserwacja komórek.	Leukaferezę przeprowadzono tylko w razie dostępności produkcyjnej Świeża leukafereza
Kwalifikacja pacjentów do badania	Pacjenci byli kwalifikowani do udziału w badaniu bez względu na dostępność i możliwość przygotowania produktu Kymriah	Pacjenci byli kwalifikowani w momencie kiedy istniała możliwość przygotowania produktu Yescarta
Miejsce wykonania infuzji	Szpital lub ambulatorium	Szpital lub ambulatorium
Populacja	r/r DLBCL/transformed follicular lymphoma (tFL), po ≥2 liniach chemioterapii, niepowodzeniu autoHSCT lub niekwalifikujący do autoHSCT ECOG (0/1): 56% / 44% Wcześniejszy auto-SCT: 49% Nawrót ≤12 miesięcy od po auto-SCT: 34% 49% < 3 lini leczenia	Oporne postaci DLBCL, tFL, PMBCL Nawrót choroby po allo-HSCT u ~20% pacjentów. ECOG (0/1): 42% / 58% Wcześniejszy auto-SCT: 25% Nawrót ≤12 miesięcy od po auto-SCT: 34% 31% <3 linii leczenia
Przeszczep po infuzji	Żaden z pacjentów nie został zakwalifikowany do przeszczepu w czasie utrzymującej się odpowiedzi na leczenie	Dwu pacjentów otrzymało przeszczep
Ponowne leczenie CAR-T	Żadnemu pacjentowi nie podano ponownie Kymriah	Część pacjentów otrzymała drugą infuzję Yescarta (9%)
Okres obserwacji	19 miesięcy	27 miesięcy
CSR – ocena stopnia nasilenia	University of Pennsylvania (UPenn) grading system	Lee grading system
Odpowiedź na leczenie	Zgodnie z kryteriami Lugano	Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami International Working Group

*Wybór domeny kostymulacyjnej wpływa, jak pokazują wyniki badań *in vivo* na trwałość (miesiące dla CD28 w porównaniu do lat dla 4-1BB) i ekspansję zmienionych komórek (faworyzowana są w tym zakresie CD28). Uważa się, iż w związku z tym stosowanie Yescarta wiąże się z wyższym odsetkiem wczesnych odpowiedzi, ale także wyższym odsetkiem zdarzeń niepożądanych w porównaniu z produktem Kymriah





Reasumując, bezpośrednie porównanie obu produktów byłoby zatem bardzo utrudnione z kilku powodów. Po pierwsze, kryteria kwalifikowalności i populacja pacjentów znacząco różnią się między badaniami. Ponadto liczba pacjentów, którzy ostatecznie otrzymali infuzję, nie była podobna. Na przykład tylko 9% pacjentów w *ZUMA-1* nie otrzymało infuzji w porównaniu z ponad 30% w badaniu *JULIET*. Ponadto chemioterapia pomostowa między leukaferazą a infuzją limfocytów CAR-T była dozwolona w badaniach *JULIET*, ale nie w *ZUMA-1*. Chemioterapia pomostowa mogła zmniejszyć obciążenie nowotworem, co mogło prowadzić do mniejszej toksyczności, ale, mogło to mieć również wpływ na nasilenie stanu zapalnego w organizmie pacjentów przed leczeniem u pacjentów z próby *JULIET*, co ma kluczowe znaczenie dla ekspansji i trwałości komórek CAR-T. Mając na uwadze powyższe aksykabtagen cyloleucel nie stanowi adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji.

Piksantron – jako nieadekwatna interwencja alternatywna

Piksantron, który finansowany jest w ramach PL B.93. Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85 [69], [REDACTED]), stanowi nieadekwatny komparator ze względu na następujące kwestie:

- a) leczenie piksantronem obejmuje w Polsce niewielką grupę chorych (odpowiednio 44 i 68 pacjentów w latach 2018 i 2019 – na podstawie danych NFZ [83,90]) – kwestię piksantronu jako nieadekwatnego komparatora dla tisagenlecleucelu poruszono również w dokumencie NICE 2019 [62]: nie stanowi częstej praktyki klinicznej;



- c) wskazanie refundacyjne dla piksantronu w ramach programu lekowego – zapis o „braku przeciwwskazań do konsolidacji leczenia z wykorzystaniem procedury przeszczepienia komórek macierzystych, w razie uzyskania odpowiedzi na leczenie” (PL: B.93. Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10 C83, C85)).

Dodatkowo, w oparciu o analizę 2 odnalezionych badań dla piksantronu cechujących się reprezentatywną liczbą pacjentów, przyjętą na poziomie ≥ 20 tj., *PIX301* [73] i *Eyre 2016* [24] należy stwierdzić istotną heterogeniczność w zakresie populacji (głównie w obrębie czynników prognostycznych) włączonych do ww. badań względem badania *JULIET* (dla tisagenlecleucelu) [80], w szczególności: 1) 54% pacjentów w badaniu *Eyre 2016* miało status sprawności 2-4, w próbie *PIX301* 63% chorych miało ECOG 1-2 a w badaniu *JULIET* wszyscy pacjenci mieli 0-1 pkt wg ECOG z czego blisko 60% uzyskało 0 punktów; 2) w badaniu *Eyre 2016* większy odsetek pacjentów (94%) miał 2 lub więcej punktów wg IPI (ang. *International Prognostic Index*), a w badaniu *JULIET* IPI ≥ 2 miało 73% badanych osób. Pacjenci w grupie objętej terapią piksantronem mogą nie mieć wystarczająco dobrego stanu zdrowia aby przejść na terapię CAR-T; 3) ramię komparatora w randomizowanym badaniu *PIX301* miało postać monoterapii

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

(*single-agent chemotherapy*) a część pacjentów nie kwalifikowałaby się do terapii CAR-T ze względu na niewystarczająco dobry stan zdrowia; 4) w badaniu *PIX301* jedynie 54% chorych stosowało wcześniej rytuksymab, natomiast w badaniu *JULIET* zdecydowana większość. Stanowi to jeden z kluczowych aspektów wpływających na rezygnację z porównania obu technologii medycznych, ponieważ porównanie w oparciu o wysoce heterogeniczne badania prowadzi do ograniczonych i mało wiarygodnych wniosków oraz obarczone jest wysokim ryzykiem błędnego wnioskowania.

Podsumowując, piksantron jest rzadko stosowany w praktyce klinicznej, ma niską skuteczność i nie powinien być uważany za lek porównawczy dla większości pacjentów z populacji wnioskowanej, a tisagenlecleucel będzie stosowany jako skuteczna alternatywa dla chemioterapii ratunkowej (z wyłączeniem piksantronu). **Chemioterapia ratunkowa jest zatem najbardziej odpowiednim komparatorem dla interwencji wnioskowanej.**

Szczegółową charakterystykę pozostałych rozpatrywanych schematów terapeutycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Tabela 16. Interwencje alternatywne - charakterystyka

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
R-ICE	rytuksymab /MabThera	L01XC02 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	MabThera zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20 (nieglikozylowana fosfoproteina występująca na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B). Antygen CD20 występuje w > 95 % przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B	<p>Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>Leczenie podtrzymujące chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>W monoterapii - leczenie chorych na niezłośliwe chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</p> <p>Leczenie chorych na chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>W przypadku chorych na chłoniaki niezłośliwe lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem.</p> <p><u>Chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B</u></p> <p>Produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP. Zalecana dawka wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała, podawana w pierwszym dniu każdego cyklu chemioterapii, przez 8 cykli, po uprzednim dożylnym podaniu glikokortykoidu będącego jednym ze składników schematu CHOP. Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu MabThera w skojarzeniu z innymi schematami chemioterapii w leczeniu chłoniaków niezłośliwych rozlanych z dużych komórek B.</p> <p>Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.</p> <p><u>Sposób podania</u></p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa. Zalecana wstępna szybkość infuzji, pierwszego podania, wynosi 50 mg/godz; po pierwszych 30 minutach szybkość infuzji może być zwiększana stopniowo o 50 mg/godz. co kolejne 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godz. Kolejne dawki produktu MabThera można podawać z szybkością początkową wlewu dożylnego 100 mg/godz. i zwiększać o 100 mg/godz. co kolejne 30 min do szybkości maksymalnej 400 mg/godz.</p>	<p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki niezłośliwe i przewlekłą białaczkę limfocytową:</p> <p>nadwrażliwość na substancję czynną, białka myśle lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne, ciężkie zakażenia, pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.			
			<p>Ifosfamid wykazuje chemiczne powinowactwo do iperytu azotowego i jest syntetycznym analogiem cyklofosfamidu. Podlega aktywacji głównie pod wpływem enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksy-ifosfamid, który pozostaje w równowadze z postacią tautomeryczną - aldoifosfamidem. Aldoifosfamid podlega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metaboliu alkilującego – iperytu izofosfamidu. Działanie urotoksyczne ifosfamidu przypisuje się akroleinie.</p> <p>Cytotoksyczny efekt działania ifosfamidu polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodwuwęstrowe DNA. Alkiliacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego. Nie można wykluczyć występowania oporności krzyżowej, szczególnie na strukturalnie podobne cytostatyki, np. cyklofosfamid, ale również na inne leki alkilujące. Tym niemniej, wykazano, że guzy odporne na cyklofosfamid oraz nawroty po leczeniu cyklofosfamidem, w wielu przypadkach odpowiadają na podanie ifosfamidu.</p>	<p>W chemioterapii skojarzonej u pacjentów z chłoniakami złośliwymi niezarniczymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne leczenie. W leczeniu skojarzonym u pacjentów z nawrotowymi guzami</p>	<p><u>Dawkowanie i sposób podania</u></p> <p>Podawanie frakcjonowane: w monoterapii u dorosłych - Holoxan jest podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m² powierzchni ciała (30 do 60 mg/kg masy ciała) na dobę przez 5 kolejnych dni.</p> <p>Całkowita dawka podana w całym cyklu wynosi 6 – 12 g/m² powierzchni ciała (150 do 300 mg/kg masy ciała). Czas wlewu waha się od około 30 do 120 min, w zależności od objętości podawanego roztworu.</p> <p>Podawanie we wlewie ciągłym: przeciężna dawka wynosi 5 g/m² powierzchni ciała (125 mg/kg masy ciała) i podawana jest w postaci przedłużonego wlewu 24-godzinnego.</p> <p>Dawka maksymalna w jednym cyklu leczenia nie może przekroczyć 8 g/m² powierzchni ciała (200 mg/kg masy ciała). W porównaniu z dawkami frakcjonowanymi, pojedyncza duża dawka może powodować wystąpienie bardziej nasilonych objawów hemato-, uro-, nefro- i neurotoksyczności ośrodkowej.</p> <p>Powyższe zalecenia dawkowania odnoszą się do monoterapii ifosfamidem. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami należy postępować zgodnie z odpowiednim schematem leczenia.</p> <p>W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami o równie silnym działaniu toksycznym może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy cyklami leczenia.</p> <p><u>Czas trwania terapii</u></p> <p>Cykle leczenia można powtarzać, co 3-4 tygodnie. Czas trwania leczenia i przerw pomiędzy kolejnymi cyklami zależy od wskazań terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta, wyników badań laboratoryjnych i parametrów morfologicznych krwi.</p>	<p>Nadwrażliwość na ifosfamid lub którąkolwiek substancję pomocniczą; Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych cytostatykami i(lub) radioterapią); Zapalenie pęcherza moczowego; Niewydolność nerek i(lub) utrudnienie odpływu moczu; Czynne zakażenia; Ciąża i laktacja</p>
	etopozyd /Etoposid-Ebewe	L01CB01 – cytostatyki, alkaloidy roślinne i inne produkty	Główny efekt działania etopozydu wydatuje się miłośc miejsce w późnej części fazy S i wcześniejszej części fazy G2	<u>Chłoniak niezarniczny</u> Etoposid-Ebewe jest wskazany, w skojarzeniu z innymi	<u>Dawkowanie</u> Zalecane dla dorosłych pacjentów dawki leku Etoposid-Ebewe to 50 do 100 mg/m ² pc./dobę w dniach 1. do 5.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
	naturalne, pochodne podofilotoksyny		cyklu komórkowego u ssaków. Obserwuje się dwa rodzaje odpowiedzi w zależności od wielkości dawki: w dużych stężeniach (10 µg/ml lub większych) komórki rozpoczynają mitozę rozpuszczają się; w małych stężeniach (0,3 do 10 µg/ml) komórki powstrzymywane są od przejścia do profazy. Zespół mikrotubul pozostaje nienaruszony. Dominującym makromolekularnym efektem działania etopozydu wydaje się być rozerwanie łańcucha podwójnego w wyniku interakcji z topoisomerasą II DNA lub tworzenia się wolnych rodników.	zatwierdzonymi chemioterapeutykami, do stosowania w leczeniu chłoniaka niezajrzuczonego u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.	lub 100 do 120 mg/m ² pc./dobę w dniach 1., 3. i 5. co 3 do 4 tygodni w skojarzeniu z innymi lekami wskazanymi do stosowania w przypadku lezonej choroby. Dawkowanie należy modyfikować, biorąc pod uwagę działanie hamujące czynność szpiku kostnego ze strony innych leków stosowanych w skojarzeniu lub efekty wcześniejszej radioterapii lub chemioterapii, które mogły zmniejszyć rezerwy szpiku kostnego. Wielkość dawek po dawce początkowej należy dostosować, jeżeli liczba neutrofilów poniżej 500 komórek/mm ³ utrzymuje się dłużej niż przez 5 dni. Wielkość dawki należy ponadto dostosować w przypadku wystąpienia gorączki, infekcji lub gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż 25 000 komórek/mm ³ , gdy nie jest to spowodowane chorobą nowotworową. Wielkość kolejnych dawek należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia lub gdy klirens nerkowy wynosi mniej niż 50 ml/min. W przypadku zmniejszenia klirensu kreatyniny od 15 do 50 ml/min zalecane jest zmniejszenie wielkości dawki o 25%.	substancję pomocniczą; U pacjentów przyjmujących leki przeciwwskazane immunosupresyjne jest szczytowanie w tym samym czasie przeciwko żółtej febrze i szczytowanie innymi żywnymi szczepionkami; Laktacja
Sposób podania						
Produkt leczniczy podawany jest drogą powolnej infuzji dożyłnej (zwykle przez 30 do 60 minut).						
	karboplatyna /Carbomedac lub cisplatylna /Cisplatin-Ebewe		Karboplatyna: Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Jej działanie wykazano przeciwko kilku mysim i ludzkim liniom komórek. Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzcząsteczkowe i międzycząsteczkowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkaliznej i badania wiązania DNA wykazały jak ościovio podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny.	Karboplatyna: Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego – leczenie pierwszego rzutu oraz leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami. Drobnokomórkowy rak płuc. W leczeniu chłoniaka karboplatyna stosowana jest <i>off-label</i> . Cisplatylna: Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka	Karboplatyna: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko; Ciężka	
			Karboplatyna: Karboplatyna ma biochemiczne właściwości podobne do cisplatyny, w związku z tym tworzy głównie wewnątrzcząsteczkowe i międzycząsteczkowe wiązania poprzeczne z DNA. Karboplatyna wykazuje działanie porównywalne do cisplatyny przeciwko różnym guzom niezależnie od ich umiejscowienia. Metody elucji alkaliznej i badania wiązania DNA wykazały jak ościovio podobne mechanizmy działania karboplatyny i cisplatyny.	Karboplatyna: Zaawansowany rak jajnika pochodzenia nabłonkowego – leczenie pierwszego rzutu oraz leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami. Drobnokomórkowy rak płuc. W leczeniu chłoniaka karboplatyna stosowana jest <i>off-label</i> . Cisplatylna: Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka	Karboplatyna: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Istniejące wcześniej ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), za wyjątkiem sytuacji, w których w opinii lekarza oraz pacjenta możliwe korzyści przewyższają ryzyko; Ciężka	

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie liniach leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			<p>Karboplatyna podobnie jak cisplatyna indukuje zmiany w nadspiralnej konformacji DNA, co jest zgodne z „działaniem skracającym DNA”.</p> <p>Cisplatyna:</p> <p>Cisplatyna jest związkciem nieorganicznym zawierającym metal ciężki. Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. W mniejszym stopniu hamuje syntezę białka i RNA. Mimo że podstawowym działaniem cisplatyny zdaje się być zahamowanie syntezy DNA, na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkologiczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwalniające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne. Wydaje się, że działanie cisplatyny nie zależy od cyklu komórkowego. Cytotoksyczne działanie cisplatyny wynika z wiązania ze wszystkimi zasadami DNA, z przewagą wiązań w pozycji N-7 guaniny i adenozyne.</p>	<p>pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.</p> <p>W leczeniu chłoniaka cisplatyna stosowana jest <i>off-label</i>.</p>		<p>mielosupresja; Krwawiące guzy Jednoczesne przyjmowanie szczepionki przeciw żółtej febrze.</p> <p>Cisplatyna: Nadwrażliwość na substancję czynną, inne produkty lecznicze zawierające platynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Zaburzenia czynności nerek; Odwodnienie; Zahamowanie czynności szpiku kostnego; Zaburzenia słuchu; Neuropatia wywołana przez cisplatynę; Karmienie piersią; Jednoczesne szczepienie przeciw żółtej febrze; Jednoczesne leczenie fenytoiną</p>
	rytuksymab				Patrz opis R-ICE	
R-DHAP	Deksametazon /Dexamethasone Krka	H02AB02 – kortykosteroidy do stosowania ogólnoustrojowego, glikokortykosteroidy	<p>Bardzo silny glikokortykosteroid o długim okresie działania i pomijalnym efekcie zatrzymywania sodu w organizmie.</p> <p>Jego działanie przeciwzapalne jest 7 razy silniejsze niż prednizolonu, a ponadto, podobnie jak inne glikokortykosteroidy, deksametazon wykazuje działanie antyalergiczne,</p>	<p>Przerzutowy ucisk rdzenia kręgowego.</p> <p>Profilaktyka i leczenie wymiotów wywołanych przez cytostatyki, chemioterapię emetogenną wraz z innymi środkami przeciwwymiotnymi.</p> <p>Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego, ostrej białaczki</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Deksametazon jest zwykle podawany w dawkach od 0,5 mg do 10 mg na dobę, w zależności od lezonej choroby. W poważniejszych stanach chorobowych konieczne może być stosowanie dawk powyżej 10 mg na dobę. Dawka powinna być ustalana w zależności od reakcji indywidualnych pacjentów oraz nasilenia choroby. Początkowe i dobowe dawki należy zawsze określić w oparciu o reakcję indywidualną pacjentów oraz nasilenie</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Zakażenie układowe, chyba że zostanie zastosowana specyficzna terapia</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			<p>przeciwgorączkowe i immunosupresyjne.</p> <p>Charakteryzuje się biologicznym okresem półtrwania wynoszącym 36–54 godzin i dlatego nadaje się do stosowania w leczeniu chorób, w przypadku których wymagane jest ciągłe działanie glikokortykosteroidu.</p>	<p>limfocytowej, ostrej białaczki limfoblastycznej, choroby Hodgkina i chłoniaka niezajrzynowego, w połączeniu z innymi lekami.</p>	<p>choroby.</p> <p>Dawka i częstota podawania różnią się w zależności od protokołu terapii i innych przyjmowanych leków. Podawanie deksametazonu powinno odbywać się zgodnie z wytycznymi dotyczącymi dawkowania deksametazonu opisanymi w charakterystyce produktu leczniczego innego przyjmowanego leku, jeżeli zostały tam umieszczone. Jeżeli nie, należy postępować zgodnie z krajowymi lub międzynarodowymi protokołami i wytycznymi dawkowania.</p> <p>Sposób podania</p> <p>Deksametazon należy przyjmować z posiłkiem lub po posiłku w celu zminimalizowania podrażnienia przewodu pokarmowego. Należy unikać spożywania napojów zawierających alkohol lub kofeinę.</p> <p>Dexamethasone Krka występuje w postaci tabletek 4 mg, 8 mg, 20 mg i 40 mg. Tabletki można podzielić na połowy co pozwala pacjentowi łatwiej połknąć tabletkę oraz umożliwia bardziej precyzyjne dostosowanie wielkości dawki.</p> <p>Gdy schemat leczenia co drugi dzień nie jest możliwy, całą dawkę dobową glikokortykosteroidu zazwyczaj można podać rano jako dawkę pojedynczą; Jednakże, niektórzy pacjenci wymagają podzielenia dobowej dawki glikokortykosteroidów.</p>	<p>przeciwwskazywane w trakcie leczenia dużymi terapeutycznymi dawkami deksametazonu (i innych kortykosteroidów) ze względu na możliwość wystąpienia infekcji wirusowej.</p>
	cytarabina /Cytosar	<p>L01BC01 – leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące.</p> <p>Cytostatyki, antymetabolity, analogi pirymidyn</p>	<p>Cytarabina, analog nukleozydu pirymidynowego, jest produktem przeciwnowotworowym, który hamuje syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego. Cytarabina wykazuje również właściwości przeciwwirusowe i immunosupresyjne. Szczegółowe badania nad mechanizmem cytotoksyczności in vitro wskazują, że podstawowym działaniem cytarabiny jest hamowanie syntezy deoksyrybitydyny, chociaż pewną rolę w jej działaniu cytostatycznym i cytobójczym może odgrywać hamowanie kinaz cytydylowych i w budowywanie się cytarabiny w</p>	<p>Indukcja i podtrzymanie remisji w ostrej białaczce szpikowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Stwierdzono również skuteczność w leczeniu innych białaczek, takich jak ostra białaczka limfoblastyczna i przewlekła białaczka szpikowa (faza blastyczna). Produkt można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Najlepsze wyniki uzyskuje się często po zastosowaniu terapii skojarzonej.</p> <p>Uzyskiwano poprawę u dzieci z chłoniakiem niezajrzynym,</p>	<p>Cytosar może być podawany we wlewie dożylnym, we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym.</p> <p>Podanie dożylne</p> <p>Standardowe dawki: na początku leczenia (indukcja remisji) ostrej białaczki nielinfocytarnej dawka cytarabiny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wynosi zwykle 100 mg/m² pc. na dobę w ciągłym wlewie dożylnym (dni od 1 do 7.) lub 100 mg/m² pc. dożylnie co 12 godzin (dni od 1 do 7.).</p> <p>Duże dawki: od 2 g/m² pc. do 3 g/m² pc., podawane we wlewie dożylnym trwającym od 1 do 3 godzin, stosowanym co 12 godzin przez 2–6 dni wraz z innymi lekami przeciwnowotworowymi lub w monoterapii.</p> <p>Podanie podskórne</p> <p>Zazwyczaj podaje się 20–100 mg/m² pc. w zależności od wskazań i zastosowanego schematu leczenia. Cytosar należy dawkować w ostrej białaczce limfocytarnej</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
	cisplatyna		cząsteczki kwasów nukleinowych.	leczonych cytarabiną w terapii skojarzonej.	oraz chłoniaku nieziarniczym u dzieci zgodnie z aktualnymi wytycznymi.	
	rytuksymab			Patrz opis R-ICE		
	ifosfamid			Patrz opis R-ICE		
	etopozyd			Patrz opis R-ICE		
R-IVAC	mesna /Uromitexan	Nie przydzielono	<p>Substancja czynna, mesna, jest syntetycznym związkiem tiolowym, znanym pod nazwą sól sodowa kwasu 2-merkaptotanosulfonowego. Obojętność farmakologiczna i toksykologiczna mesny podawanej układowo oraz jej doskonałe właściwości odtruwające w obrębie dróg moczowych i pęcherza mają związek z jej właściwościami farmakokinetycznymi. Mesna jest szybko utleniana do głównego metabolitu, dwusiarczku mesny, który pozostaje z kompartmentu naczyniowym i jest szybko wydalany przez nerki.</p> <p>W nerce, dwusiareczek mesny ulega redukcji do wolnego związku tiolowego, mesny, która wchodzi w reakcję chemiczną z metabolitami oksazafosforyny o działaniu urotoksycznym (akroleiną i odpowiednio 4-hydroksy-ifosfamidem lub 4-hydroksy-cyklofosfamidem), powodując ich detoksykację. Pierwszym etapem w procesie odtruwania jest wiązanie mesny z metabolitem 4-hydroksy, w wyniku którego powstaje 4-sulfoetylotio-metabolit.</p>	<p>Środek profilaktyczny obniżający częstość występowania krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wywołanego podaniem oksazafosforyn (ifosfamid, cyklofosfamid, trofosfamid). Uromitexan należy zawsze podawać z ifosfamidem.</p>	<p>Wykazano, że przy ciągłej infuzji ifosfamid u korzystne jest podawanie preparatu Uromitexan w godzinie 0 po początkowej dawce 20% we wstrzyknięciu metodą bolus (początek infuzji-godzina 0), po których następuje infuzja do 100% dawki ifosfamid. Ochronę dróg moczowych należy kontynuować przez 6-12 godzin po zakończeniu infuzji ifosfamid. Dawka bolusowa: 1g/m² pc. Infuzja: do 5g/m² pc.(w godz. 0) i do 2,5g/m² pc. (w godzinach 24-36).</p>	<p>Nadwrażliwość na mesne, którykolwiek z pozostałych składników preparatu lub inne związki tiolowe.</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			nieposiadający działań urotoksycznych. Mięsa również wiążą się z podwojnymi wiązaniami akroleiny oraz z innymi metabolitami o toksycznym działaniu na układ moczowy.			
	cytarabina			Patrz opis R-DHAP		
	rytuksymab			Patrz opis R-ICE		
			Endoxan jest produktem cytotatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cklofosamid jest nieaktywny in vitro i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkiliacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz rozerwanie wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.		Dawkowanie i sposób podania Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia. Leczenie chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci: -w leczeniu długotrwającym stosuje się 3-6 mg/kg mc (co odpowiada 120-240 mg/m ² pc) na dobę; -w leczeniu przerywanym 10-15 mg/kg mc (co odpowiada 400-600 mg/m ² pc) w odstępach 2-5 dni; -w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20-40 mg/kg mc (co odpowiada 800-1600 mg/m ² pc) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach 21-28 dni. Czas trwania leczenia Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3-4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi.	Czynne zakażenia; Znacznie zaburzona czynność szpiku kostnego (szczególnie pacjenci, u których wcześniej zastosowano leki cytotoksyczne i (lub) radioterapię); Zapalenie pęcherza i obturacja odpływu moczu; Znana nadwrażliwość na cyklofosamid. Cięża i karmienie piersią
R-CHOP	cyklofosamid /Endoxan	L01AA01 – leki cytotatyczne należącym do grupy substancji alkilujących.	Stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w nowotworach, w tym chłoniaki złośliwych: ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogoci.			
	doksorubicyna /Doxorubicinum Accord	L01DB01 – antracykliny i substancje pochodne	Doksorubicyna jest cytotoksycznym antybiotykiem antracyklinowym izolowanym z hodowli Streptomyces peuceletius var. caesius. Uważa się, że wpływ cytotoksyczny doksorubicyny na komórki nowotworów złośliwych i		Dawkowanie i sposób podania Doksorubicynę podaje się w postaci wlewuw dożylnych. Całkowita dawka doksorubicyny na cykl może się różnić w zależności od wskazań oraz zastosowanego schematu leczenia (np. lek może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Przeciwwskazania

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			<p>jej toksyczne działanie na różne narządy są związane ze zdolnością do łączenia się z DNA w mechanizmie interkalacji. Interkalacja hamuje replikację nukleotydów i działanie polimeraz DNA i RNA. Ważnym mechanizmem działania cytotoksycznego doksorubicyny wydaje się jej interakcja z topoisomeraszą II prowadząca do powstania rozszczepialnych kompleksów z DNA.</p>		<p>cytotoksycznymi).</p> <p>Doksorubicynę należy podawać we wlewie w 0,9% roztworze sodu chloru lub 5% roztworze glukozy przez okres nie krótszy niż 3 minuty i nie dłuższy niż 10 minut w celu ograniczenia ryzyka zakrzepicy lub wynaczenia pozajęzycznego. Nie zaleca się podawania produktu w szybkich wstrzyknięciach dożylnych (bolus) ze względu na ryzyko wynaczenia.</p> <p>Schemat leczenia skojarzonego:</p> <p>W przypadku podawania chlorowodoru doksorubicyny jednocześnie z innymi środkami przeciwnowotworowymi o nakładającej się toksyczności, takimi jak duże dawki dożylne cyklofosfamidu lub związkami pochodnymi antracyklin, takimi jak da unorubicyna, idarubicyna i (lub) epirubicyna, dawkowanie doksorubicyny należy zmniejszyć do 30-60 mg/m² pc., co 3-4 tygodnie. U pacjentów, którzy nie mogą otrzymać pełnej dawki leku (np. w przypadku immunosupresji, podszego wieku) alternatywne dawkowanie wynosi 15-20 mg/m² powierzchni ciała na tydzień.</p>	<p>do podawania dożylnego: nadwrażliwość na antracenedion lub inne antracykliny, wyrażne przedłużenie zahamowania czynności szpiku kostnego i (lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej spowodowane uprzednim leczeniem środkami cytotoksycznymi i (lub) napromienianiem, uprzednie leczenie maks. dawkami skumulowanymi doksorubicyny i (lub) innymi antracyklinami, zakażenie uogólnione, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, ciężkie arytmie, niewydolność serca, przebiegły zawróg mięśnia sercowego, ostra zapalna choroba serca, zwiększona skłonność do krwawień, karmienie piersią</p>
	Winkrystyna /Vincristine Teva	L01CA02 –lek przeciwnowotworowy, alkaloid barwinka różowego	<p>Siarczan winkrystyny jest sołą winkrystyny, alkaloidu wyizolowanego z barwinka różowego. Alkaloidy barwinka to klasyczne</p>	<p>W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu m.in.: chłoniaków</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność przy obliczaniu i podawaniu dawki, ponieważ przedawkowanie może mieć bardzo poważne następstwa, prowadząc nawet do</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			„trucizny wrzeczona”, które wiążąc się z białkiem tworzącym mikro tubule (tubulina), powodują zatrzymanie mitozy w stadium metafazy, poprzez zapobieganie polimeryzacji tubuliny oraz następującego po niej powstawania mikro tubul, jak również poprzez pobudzenie depolimeryzacji istniejących mikro tubul. Wpływ alkaloidów barwinka na ten proces ma charakter wielokierunkowy poprzez wiązanie: tubuliny w specyficznym miejscu, tworząc kompleks tubulinowo-alkaloidowy; tubuliny w mikro tubulach w miejscu o wysokim powinowactwie i hamowanie dalszego wbudowywania tubuliny do istniejących mikro tubul; z miejscem o niskim powinowactwie na ścianie mikro tubul, co powoduje oddzielenie protofilamentu. Winkrystyna może wpływać również na inne systemy komórkowe, takie jak synteza RNA i DNA, cykliczny AMP, biosynteza lipidów i kalmodulino-zależna Ca2+ ATPaza.	złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i chłoniaków nieziarniczych.	zgonu. Przy stosowaniu w monoterapii, kolejne dawki powinny być podawane w odstępach tygodniowych. W przypadku skojarzenia z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, częstość dawkowania zależy od ustalonego protokołu. Zwykle stosowana dawka dla pacjentów dorosłych wynosi 1,4 mg/m ² (maksymalnie 2 mg) raz na tydzień. Sposób podania Siarżan winkrystyny należy podawać dożylnie poprzez wlew lub szybkie wstrzyknięcie (bolus) trwające co najmniej 1 minutę przez podłączoną linię infuzyjną.	<p>pomocniczą; Zaburzenia nerwowo-mięśniowe; Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; Zaparcia lub zagrażająca niedrożność jelit; Leczenie radioterapią obejmującą wątrobę.</p>
			<p>Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie</p>	<p>M.in. Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych; ostra białaczka u dzieci.</p>	<p>Dawkowanie Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Także przed planowanym odstawieniem leku dawkę należy zmniejszać stopniowo. W przypadku długo trwałego leczenia dużymi dawkami odstawienie leku można rozpocząć zmniejszaniem dawki o 1 mg miesięcznie, w przypadku krótkiego okresu leczenia – o 2-5 mg co 2-7 dni. Prednizon podawany w dawce do 40 mg na dobę przez okres krótszy niż 7 dni można odstać bez ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza. W celu zmniejszenia ryzyka zahamowania osi przysadka - nadnercza - przysadka - nadnercza zaleca się podawanie leku raz na dobę, w godzinach rannych,</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną prednizon lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie; Układowe zakażenia grzybicze.</p>

Kymriah (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego*

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			<p>chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonka naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A uwalniającej kwas 2-arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy. Prednizolon może zapobiegać lub hamować komórkowe reakcje immunologiczne jak również specyficzne mechanizmy związane z odpowiedzią immunologiczną. Zmniejsza liczbę limfocytów T, monocytów i granulocytów kwasochłonnych. Zmniejsza także przyłączanie się immunoglobulin do receptorów na powierzchni komórek i hamuje syntezę lub uwalnianie interleukin poprzez zmniejszenie blastogenezy limfocytów T i zmniejszenie nasilenia wczesnej odpowiedzi immunologicznej. Może także hamować przenikanie kompleksów immunologicznych przez błony podstawne i zmniejszać stężenie składników dopełniacza i immunoglobulin.</p>		<p>ponieważ rano jest największe wydzielanie endogennych kortykosteroidów. Jednakże, w niektórych przypadkach może być konieczne częstsze podawanie prednizonu. Przeciętnie stosowane dawki: dorośli i młodzież: 5-60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maks. do 250 mg na dobę.</p> <p><u>Sposób podania</u> Lek należy przyjmować w trakcie posiłku. Tabletki nie należy dzielić</p>	
	rytuksymab					
	etopozyd					
R-ESHAP	metyprednizolon/ Metypred	H02AB04 - glikokortykosteroidy	<p>Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, metyprednizolon wiąże się z receptorami cytoplazmatycznymi.</p>	<p>Schorzenia wymagające ogólnoustrojowego lub miejscowego leczenia glikokortykosteroidami, takie jak</p>	<p><u>Dawkowanie i sposób podania</u> Dawka początkowa zależy od stopnia ciężkości leczzonej choroby i wynosi zazwyczaj od 16 do 96 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle od 4 do 12 mg na</p>	<p>Gruźlica i inne ostre/przewlekłe infekcje wirusowe lub bakteryjne bez</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			<p>Zespół steroid-receptor jest transportowany do jądra, gdzie wiąże się z DNA i zmienia transkrypcję genów szeregu różnych białek. Glikokortykosteroidy hamują syntezę wielu białek, takich jak różne enzymy uczestniczące w uszkodzeniu stawów obserwowanym w reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz cytokiny, które odgrywają ważną rolę w procesach immunologicznych i zapalnych. Innym ważnym działaniem neuroendokrynnym glikokortykosteroidów jest indukcja syntezy pewnych białek, takich jak lipokortyna. Sumarycznym efektem tych złożonych działań jest osłabienie odpowiedzi zapalnej i immunologicznej.</p> <p>Glikokortykosteroidy, w tym także metyloprednizolon, hamują lub eliminują odpowiedź tkankową na różne bodźce, w tym czynniki promieniotwórcze, mechaniczne, chemiczne, zakaźne i immunologiczne. Redukują one w ten sposób objawy bez wpływu na chorobę podstawową.</p>	<p>zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy, odrzucenie przeszczepu. W skojarzeniu z lekami cytotatycznymi metyloprednizolon jest również stosowany w leczeniu różnych rodzajów białaczek, chłoniaków, szpiczaków oraz raka piersi. W leczeniu skojarzonym z tymi lekami wykazuje działanie przeciwwymiotne.</p>	<p>dobę i jest podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień.</p>	<p>równoległego specyficznego leczenia skierowanego przeciwko drobnoustrojom lub chemioterapii. Układowe zakażenia grzybicze. Nadwrażliwość na metyloprednizolon lub jakikolwiek inny składnik produktu.</p>
	cytarabina					
	cisplatylna					
	rytuksymab					
R-Gem-Ox	gemcytabina /Gemsoł	L01BC05 – analogi pirymidyn	<p>Gemcytabina (dFdC), która jest antymetabolitem pirymidyny, jest przekształcana we wnętrzu komórek do przez kinazę nukleozydową do aktywnych nukleozydów: difosforanu (dFdCDP) i trifosforanu (dFdCTP). Cytotoksyczne działanie gemcytabiny</p>	<p>W skojarzeniu z cisplatiną w leczeniu raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami oraz jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem</p>	<p>Dawkowanie i sposób podania przedstawione w ChPL dotyczy wskazań innych niż chłoniaki.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Karmienie piersią</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
			<p>wynika z hamowania syntezy DNA przez dwa mechanizmy działania (dfdCDP i dfdCTP). Pierwszy (dfdCDP) hamuje aktywność reduktazy rybonukleotydowej, odpowiedzialnej wyłącznie za katalizowanie reakcji prowadzących do powstania trifosforanów dezoksynukleozydów (dCTP) do syntezy DNA. Zahamowanie aktywności tego enzymu przez dfdCDP zmniejsza stężenie wszystkich dezoksynukleozydów, a zwłaszcza stężenie dCTP. Drugi (dfdCTP) konkuruje z dCTP o wbudowywanie do DNA (zjawisko samowzmocnienia). Podobnie, niewielkie ilości gemcytabiny mogą również zostać wbudowane w RNA. W ten sposób zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia dCTP zwiększa wbudowywanie dfdCTP w DNA. Polimeraza epsilon DNA nie jest zdolna do usunięcia wbudowanej gemcytabiny i naprawienia wydłużających się nici DNA. Po wbudowaniu gemcytabiny w DNA, do rosnącej nici DNA dołączany jest jeden dodatkowy nukleotyd, po czym zasnadniczo dalsza synteza DNA zostaje zahamowana (maskowane zakończenie łańcucha). Po wbudowaniu do DNA gemcytabina prawdopodobnie indukuje proces zaprogramowanej śmierci komórki, znanej jako apoptoza.</p>	<p>pluca (NDRP) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W leczeniu pacjentów z gruczolakorakiem trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. W skojarzeniu z karboplatiną wskazana jest w leczeniu pacjentek z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu chemioterapii I rzutu opartej na związkach platyny, po co najmniej 6-miesięcznym okresie bez nawrotu. W skojarzeniu z paklitakselem wskazana jest w leczeniu pacjentów z nawrotem miejscowym raka piersi niekwalifikującym się do leczenia operacyjnego lub z przerzutami, u których wystąpił nawrót po uzupełniającej/neoadiuwantowej chemioterapii obejmującej antracykliny, lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania.</p>		
oksalipiatyna /Oxaliplatin Kabi	L01XA03 – pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny		<p>Oksaliplatinę jest lekiem przeciwnowotworowym, należącym do nowej grupy leków, opartych na związkach platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-</p>	<p>W skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem foliowym (FA) jest wskazana do stosowania w: leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III</p>	<p>Dawkowanie i sposób podania przedstawione w ChPL dotyczy wskazań innych niż chłoniaki.</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
	rytuksymab		diaminocykloheksanem (DACH) oraz grupą szczawianową. Uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatyny wchodzi w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.	stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego oraz leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami.		- pacjentek karmiących piersią; Zahamowana czynność szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilii <2 × 10 ⁹ /l i(lub) liczba płytek krwi <100 × 10 ⁹ /l; Obwodowa neuropatia czuciowa wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia; Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min)
	cyklofosfamid					
R-hyperCVAD	winkrystyna					
	doksorubicyna					
	deksametazon					
	rytuksymab					
	gemcytabina					
R-GDP	deksametazon					
	cisplatylna					

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
	rytuksymab				Patrz opis R-ICE	
	ifosfamid				Patrz opis R-ICE	
	etopozyd				Patrz opis R-ICE	
R-IVe	epirubicyna /Epirubicin-Ebewe	L01DB03 – antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne	Epirubicyna jest antybiotykiem z grupy antracyklin o właściwościach cytotoksycznych. Mechanizm działania chlorowodoru epirubicyny polega na zdolności wiązania DNA. Badania na hodowlach komórkowych wykazały szybkie przenikanie leku do komórek, umieszczenie w jądrze komórki i hamowanie syntezy kwasu nukleinowego oraz mitozy.	Chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w leczeniu szeregu chorób nowotworowych, w tym złośliwych chłoniaków niezłaziarniczych.	Dawkowanie i sposób podania Chlorowodorek epirubicyny jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub do pecherza moczowego. Jeśli chlorowodorek epirubicyny stosowany jest w monoterapii, zalecana dawka dla dorosłych wynosi 60-90 mg/m ² powierzchni ciała. Produkt leczniczy należy podawać dożylnie przez 3-5 minut. Podanie dawki należy powtarzać co 21 dni w zależności od parametrów hematologicznych oraz czynności szpiku kostnego. W leczeniu wysokodawkowym chlorowodorek epirubicyny można podawać w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego przez 3-5 minut lub w postaci infuzji trwającej do 30 minut.	Nadwrażliwość na epirubicynę, inne antracykliny lub antracenediony, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; Karmienie piersią; Podanie dożylnie: Utrzymujące się zahamowanie czynności szpiku kostnego; Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; Kardiomiopatia; Niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego; Ciężkie zaburzenia rytmu serca; Wczesniejsze leczenie epirubicyną i (lub) innymi antracyklinami i antracenedionami w maksymalnych dawkach skumulowanych; Ostre uogólnione zakażenia; Niestabilna dławica piersiowa;
ESHAP	etopozyd				Patrz opis R-ICE	

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Schemat /lek	Substancja /nazwa handl.	Grupa ATC	Mechanizm działania	Wskazanie*	Dawkowanie i sposób podania	Przeciwwskazania
	metyloprednizolon			Patrz opis R-ESHAP		
	cytarabina			Patrz opis R-DHAP		
	cisplatyna			Patrz opis R-ICE		

*w związku z faktem, iż w przypadku części analizowanych leków, zakres wskazań obejmuje również jednostki chorobowe poza onkologię, wymieniono tylko wskazania onkologiczne, a w uzasadnionych przypadkach tylko w obrębie chłoniaków.

[Redacted text block]

Równocześnie zgodnie z wynikami analizy klinicznej, dołączonej do niniejszego wniosku (w szczególności głównego badania CORAL) brak istotnych statystycznie różnic w zakresie głównego punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS) – pomiędzy wykorzystywanymi terapiami ratunkowymi 3 i kolejnych linii leczenia, stąd w ramach analizy CUA [68] zdecydowano się w zakresie kosztów komparatora na uwzględnienie wskazanych powyżej (R)-IVE oraz (R)-Gem-Ox (jako adekwatnych przedstawicieli tzw. „salvage therapy”).

Koszty ponoszone na leczenie komparatorem obejmują: schematy chemioterapii ratunkowej, monitorowania i diagnostyki u pacjentów leczonych schematem ratunkowym oraz koszty przeszczepu (autoSCT/alloSCT), które finansowane są z budżetu płatnika publicznego. Szczegółowe informacje o refundacji interwencji alternatywnej wraz z danymi kosztowymi zamieszczono w BIA dołączonej do niniejszego wniosku [67].

[Redacted text block]

Tabela 17. Status rejestracyjny/refundacyjny komparatora

Komparator	Status rejestracyjny	Praktyka kliniczna	Refundacja
Terapia ratunkowa	+	+	TAK*

*leki stosowane bezpłatnie w ramach chemioterapii (szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia [67])

5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów leczenia określonych w międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej oraz metodologicznych wytycznych EMA i FDA [39, 25, 12, 22]. Według wytycznych głównymi kryteriami, określającymi efektywność leczenia nowotworów, w tym chłoniaków są:

- 1) punkty końcowe z zakresu analizy przeżycia, jak:
 - a) przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*) – definiowane jako czas od włączenia pacjentów do badania (randomizacji w badaniach RCT) do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
 - b) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) – czas od początku badania klinicznego do wystąpienia progresji choroby lub zgonu,
 - c) przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. *event-free survival*) – czas od rozpoczęcia badania do niepowodzenia leczenia w postaci progresji choroby, zgonu oraz przerwania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny
- 2) efekty zdrowotne oceniające odpowiedź na leczenie, takie jak:
 - a) odpowiedź ogółem (ORR, ang. *overall reponse rate*) – suma odsetków pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź całkowitą (CR, ang. *complete response*) oraz odpowiedź częściową (PR, ang. *partial response*),
 - b) odpowiedź całkowita (CR);
 - c) odpowiedź częściowa (PR);
 - d) czas trwania odpowiedzi/remisji (DoR, ang. *duration of remission*),
- 3) punkty końcowe oceniane przez pacjentów (PRO, ang. *patient reported outcome*) – jakość życia (QoL): stan zdrowia jest najważniejszym czynnikiem warunkującym jakość życia, jej ocena powinna być zatem istotną częścią pełnej analizy efektywności klinicznej.

Mając na uwadze zarówno powyższe jak i dostępność danych odnośnie poszczególnych punktów końcowych we włączonych badaniach w analizie zostaną uwzględnione następujące punkty końcowe:

- 1) Skuteczność
 - Przeżycie całkowite (OS);
 - Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS);
 - Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS);
 - Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR), całkowita remisja (CR), niepotwierdzona remisja całkowita (CRu, ang. *unconfirmed complete remission*), odpowiedź częściowa (PR), choroba stabilna (SD, ang. *stable disease*) nawrót choroby (RD, *relapsed disease*) progresja choroby (PD, ang. *progressive disease*);

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

- Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTP, ang. *time to response*);
- Czas trwania remisji (DoR);
- Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy *Short-Form 36 (SF-36)* oraz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)*.

2) Bezpieczeństwo

- Zgony;
- Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI, ang. *adverse event of special interest*), poszczególne AEs;
- Utrata pacjentów z badania/z leczenia.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej, badania jednoramienne).

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Kymriah®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego Kymriah® przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Populacja dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.
Interwencja	Kymriah® (tisagenlecleucel) w postaci dożylniej infuzji - autologiczne komórki T transdukowane wektorem lentiwirusowym zawierające chimeryczny receptor antygenowy przeciw CD19
Komparatory	Terapia ratunkowa
Wyniki	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>); • Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, ang. <i>event-free survival</i>); • Przeżycie wolne do progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>); • Odpowiedź na leczenie: odpowiedź na leczenie ogółem (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), całkowita remisja (odpowiedź) (CR, ang. <i>complete remission</i>), niepotwierdzona remisja (odpowiedź) całkowita (CRu, ang. <i>unconfirmed complete remission</i>), odpowiedź częściowa (PR, ang. <i>partial response</i>), choroba stabilna (SD, ang. <i>stable disease</i>) nawrót choroby (RD, ang. <i>relapsed disease</i>) progresja choroby (PD, ang. <i>progressive disease</i>); • Czas do wystąpienia odpowiedzi (TTR, ang. <i>time to response</i>); • Czas trwania remisji (DoR, ang. <i>duration of remission</i>); • Jakość życia (QoL) w oparciu o wyniki kwestionariuszy <i>Short-Form 36</i> (SF-36) oraz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma</i> (FACT-Lym). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Toksyczność terapii, a w tym zdarzenia niepożądane (AEs): ogółem, związane z leczeniem, w podziale na stopnie nasilenia, zdarzenia niepożądane wymagające specjalnej uwagi (AESI), poszczególne AEs; • Utrata pacjentów z badania /z leczenia
Typ badań	<p>Przeglądy systematyczne;</p> <p>Randomizowane badania kliniczne;</p> <p>Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną bez randomizacji;</p> <p>Badania jednoramienne; serie przypadków</p> <p>Badania / analizy retrospektywne (w przypadku braku innych doniesień naukowych)</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

Inne	Badania opublikowane;
	Publikacje pełnotekstowe, a w uzasadnionych przypadkach także doniesienia konferencyjne;
	Publikacje w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

8. ZAŁĄCZNIKI

<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>	<p>[Redacted content]</p>
---------------------------	---------------------------	---------------------------

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

FACT-Lym (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
G51	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
G52	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
G53	I get support from my friends	0	1	2	3	4
G54	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
G55	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
G56	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
G57	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

FACT-Lym (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well.....	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

FACT-Lym (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

<u>ADDITIONAL CONCERNS</u>		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
P2	I have certain parts of my body where I experience pain....	0	1	2	3	4
LEU1	I am bothered by lumps or swelling in certain parts of my body (e.g., neck, armpits, or groin).....	0	1	2	3	4
BRM3	I am bothered by fevers (episodes of high body temperature)	0	1	2	3	4
ES3	I have night sweats	0	1	2	3	4
LTM1	I am bothered by itching	0	1	2	3	4
LTM2	I have trouble sleeping at night	0	1	2	3	4
BMT6	I get tired easily	0	1	2	3	4
C2	I am losing weight	0	1	2	3	4
Ga1	I have a loss of appetite	0	1	2	3	4
HIS	I have trouble concentrating	0	1	2	3	4
N3	I worry about getting infections	0	1	2	3	4
LEU6	I worry that I might get new symptoms of my illness.....	0	1	2	3	4
LEU7	I feel isolated from others because of my illness or treatment.....	0	1	2	3	4
BRM9	I have emotional ups and downs	0	1	2	3	4
LEU4	Because of my illness, I have difficulty planning for the future	0	1	2	3	4

9. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych. (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016
2. AIFA; <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>
3. AIRTUM, Busco S, Buzzoni C, Mallone S, Trama A et al., Italian cancer figures–Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev*, 2016, 40 (1 Suppl 2): 1-120.
4. Almásbak, H., Aarvak, T., & Vemuri, M. C. (2016). CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment. *Journal of immunology research*, 2016.
5. AOTMiT, Analiza weryfikacyjna dla Wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Pixuvri (piksantron) w ramach programu lekowego: „Piksantron w leczeniu chłoniaków złośliwych (ICD-10, C83, C85)”, 2016.
6. AOTMiT; Raport Agencji OT.422.114.2020; <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6489-303-2019-zlc>
8. Cepuch G, Dębska G, Borczuch E. Lęk i jakość życia młodzieży z białaczką i chłoniakami – doniesienie wstępne. *Psychoonkologia* 2010, 2: 48–54
9. Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al., Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma, *British Journal of Haematology*, 2016, 174, 43–56.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Kymriah®
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al., Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification, *J Clin Oncol* 2014, 32:3059-3067.
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586,.
13. Colosia A, Njue A, Trask PC et al., Clinical Efficacy and Safety in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Literature Review, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Oct;14(5):343-355.e6.
14. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V et al., Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (31): 3490-3496.
15. Crump M, Management of Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2016, 30 (6): 1195-1213.
16. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P, Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów 2017, http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2015.pdf
17. Długosz-Donecka M., Chłoniaki niezziarnicze o wysokim stopniu złośliwości - aktualizacja po ASH 2016 w San Diego.
18. Dulac EJ, Joy KA, Ndindjock, R., Coyle KB, Wade RL (2013) The burden of illness and prevalence In diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular (FL) lymphomas. . *Blood* 122 (21): 5619.
19. ECIS - European Cancer Information System, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
20. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use Kymriah, Assessment report, EMA/485563/2018
21. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use Kymriah, Assessment report, EMA/485563/2018.
22. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2017, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
23. ESMO, Pettengel R, – Modern Management of DLBCL, <https://oncologypro.esmo.org/content/download/104640/1841295/file/E-Learning-Modern-Management-of-DLBCL-PETTENGELL.pdf>
24. Eyre TA, Linton KM, Rohman P et al., Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma, *British Journal of Haematology*, 2016, 173, 896–904.
25. FDA, Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Rockville, MD May 2007, <https://www.fda.gov/downloads/drugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/UCM071590.pdf>
26. G. Gross, T. Waks, and Z. Eshhar, “Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 86, no. 24, pp. 10024–10028, 1989.
27. Galaznik R, Huelin R, Stokes M et al., Systematic review of therapy used in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma, *Future Sci OA*. 2018 Jul; 4(7): FSO322.
28. Gisselbrecht C, Van Den Neste E, How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma, *British Journal of Haematology*, 2018, 182, 633–643.
29. Główny Urząd Statystyczny, www.demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx
30. Harrysson S. et al., Incidence and Outcome of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in a Population-Based Cohort of 3165 Patients in Sweden;

31. Hartmann, J., Schüßler-Lenz, M., Bondanza, A., & Buchholz, C. J. (2017). Clinical development of CAR T cells—challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO molecular medicine*, e201607485.
32. <http://www.awmsg.org>
33. <http://www.cadth.ca>
34. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/06/news_detail_002983.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
35. <http://www.kymriah-rem.com>
36. <http://www.pharmac.govt.nz>
37. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zal_ogl_chlonniaki_25082006.pdf
38. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125557s013lbl.pdf
39. <https://www.bionology.com/pathways/cancer-tumor-targets/b-cell/dlbcl/references.html>
40. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kymriah_en.pdf
41. <https://www.england.nhs.uk/2018/09/nhs-england-announces-groundbreaking-new-personalised-therapy-for-children-with-cancer/>
42. <https://www.england.nhs.uk/2018/09/nhs-england-announces-groundbreaking-new-personalised-therapy-for-children-with-cancer/>
43. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm573706.htm>
44. <https://www.g-ba.de/>
45. <https://www.has-sante.fr/>
46. <https://www.iqwig.de/>
47. <https://www.nice.org.uk/>
48. <https://www.novartis.com/news/media-library/car-t-cell-therapy-infographic>
49. <https://www.tga.gov.au/orphan-drugs>
50. IHIT – notatka, <http://www.ihit.waw.pl/chloniak-rozlan-y-z-duzych-komerek-b.html>
51. Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
52. IQWiG; <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/health-economic/g18-10-tisagenlecleucel-diffuse-large-b-cell-lymphoma-assessment-according-to-35a-para-1-sentence-11-social-code-book-v.10620.html>
53. Jurczak W. et al., The rationale for combination therapy in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: ten questions; 10.2217/fon-2018-0388.
54. Kelly JL, Pandya C, Friedberg JW, Mohile SG, Health-related quality of life in older patients following diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) diagnosis. *Blood*, 2012, 120 (21): 4287.
55. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/raporty/>
56. Lech-Marañda E, Warzocha K, Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina — rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano, *Hematologia* 2015, tom 6, nr 3, 223–232.
57. Leukemia and lymphoma society. 2018. <http://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/treatment/relapsed-and-refractory>
58. Lymphoma Association (2016) Diffuse large B-cell lymphoma. Lymphoma Association UK. Content last reviewed July 2016. Available at: www.lymphomas.org.uk.
59. [REDACTED]
60. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P et al., Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper, *Journal of Geriatric Oncology*, 2015; 6: 141–152.
61. MSAC; <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1519.1-public>
62. National Institute for Health and Care Excellence, Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies - Final appraisal document, 2019, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/documents/final-appraisal-determination-document>
63. NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas, Version 1.2020; February 21, 2020;
64. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology, B-Cell Lymphomas, version 2.2018.
65. NCCN, Non-Hodgkin lymphoma treatment regimens: Diffuse Large B-cell Lymphoma, 2018, https://media.chemotherapyadvisor.com/documents/38/nhl-diffuselbcl_9420.pdf
66. Ng AK, Yahalom J, Goda JS et al., Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2018, Vol. 100, No. 3, pp. 652e669.
67. [REDACTED]
68. [REDACTED]

69. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 roku, DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.11.
70. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, Nijziel MR, Coebergh JW et al., Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol*, 2014, 93 (10): 1705-1715.
71. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Zijlstra WP, Coebergh JW et al., The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv*, 2014, 8 (4): 555-564.
72. Oliveira CC, Domingues MA, Double-hit and triple-hit lymphomas: new perspective for their classification, *EMJ Hematol*. 2017;5[1]:95-103.
73. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al., Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial, *Lancet Oncol* 2012; 13: 696–706.
74. Prochorec-Sobieszek M, Klasyfikacja WHO 2016 chłoniaków z komórek B – ważne zmiany, *Hematologia* 2016, tom 7, nr 4, 261–272.
75. Projekt programu lekowego Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85) – materiał dostarczony przez wnioskodawcę.
76. Raport AOMTIT nr: OT.4321.9.2017: Oksaliplatyna we wskazaniach: innych niż określone w ChPL.
77. Raut LS, Chakrabarti PP, Management of relapsed-refractory diffuse large B cell Lymphoma, *South Asian Journal of Cancer* 2014, Vol 3; Issue 1.
78. Romejko-Jarosińska J., Chłoniak rozlany z dużych komórek B DLBCL wyzwania w obliczu nawrotu choroby - doniesienia z Lugano; Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie.
79. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625>
80. Schuster SJ, Bishop MR, Constantine ST et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, *NEJM* 2018, doi:10.1056/NEJMoa1804980.
81. SMC; tisagenlecleucel 1.2 x 10⁶ to 6 x 10⁸ cells dispersion for infusion (Kymriah®); <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4713/tisagenlecleucel-kymriah-final-august-2019-amended-3919-for-website.pdf>
82. Smith A, Crouch S, Lax S, Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network, *British Journal of Cancer* (2015) 112, 1575–1584.
83. Statystyka NFZ, <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
84. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al., The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms, *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
85. Terapia CAR-T dostępna także w Polsce; <https://www.isbzdrowie.pl/2019/09/terapia-car-t-dostepna-takze-w-polsce/>
86. Tholstrup D, Brown Pde N, Jurlander J, Bekker Jeppesen P, Groenvold M, Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (3): 400-408.
87. Thompson CA, Maurer MJ, Allmer C, et al., Quality of life at diagnosis independently predicts survival in patients with aggressive lymphoma. *Blood*, 2014, 124, 205.
88. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al., Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015.
89. Tylka J, Piotrowicz R, Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska, *Kardiologia* 2009; 67: 1166-1169.
90. Uchwała Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności NFZ za IV kwartał 2019 r.

Kymriah® (tisagenlecleucel) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego – analiza problemu decyzyjnego

91. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.)
92. Warzocha K, Chłoniaki nie-Hodgkina (NHL, chłoniaki nieziarnicze), Medycyna Praktyczna 2018, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>.
93. Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B, PTOK 2013 (aktualizacja 26.05.2020 r.), http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_chloniaki_rozlaneB.pdf
94. WHO (2014) World Health Organization. Diffuse large B-cell lymphoma. Review of cancer medicines on the WHO list of essential medicines. Available at: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/DiffuseLargeBCellLymphoma.pdf.
95. Zaremba M, Ekspresja białek oporności wielolekowej (pgp, MRP, LRP, BCRP) w chłoniakach nieziarniczych u dzieci, Kraków, 2009, praca doktorska, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Wydział Lekarski.
96. Zelenetz, A. D., Gordon, L. I., Abramson, J. S., et al., NCCN Guidelines Insights: B-Cell Lymphomas, Version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw. 2019. 17(6):650-661.

10. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Tabela 1. Rozpoznanie DLBCL w zależności od typu histoklinicznego [93].....	11
Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego chłoniaków – rekomendacje Międzynarodowej Grupy Roboczej z Lugano - modyfikacja Ann Arbo [88, 56, 11]	12
Tabela 3. Międzynarodowy Indeks Progностyczny dla chorych na DLBCL (IPI) [93]	13
Tabela 4. DLBCL – wskaźniki chorobowości	16
Tabela 5. Dane epidemiologiczne dotyczące zachorowalności na DLBCL w populacji osób dorosłych (>18 lat)	17
Tabela 6. Populacja docelowa pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	19
Tabela 7. Kryteria odpowiedzi na leczenie w DLBCL – wg <i>Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma</i>	23
Tabela 8. I linia leczenia DLBCL – rekomendacje NCCN	25
Tabela 9. Wytyczne leczenia DLBCL (w drugiej i kolejnych liniach) u dorosłych według <i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i> - schematy chemioterapii i immuno-chemioterapii [64, 65]	28
Tabela 10. Nawrót lub progresja DLBCL – rekomendacje leczenia wg ESMO	31
Tabela 11. Druga i kolejne linie leczenia pacjentów w podeszłym wieku z RR DLBCL – rekomendacje wg SIOG	32
Tabela 12. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego Kymriah® [10]	39
Tabela 13. Rekomendacje refundacyjne/dopuszczenie do obrotu dla leku Kymriah®	43
Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla Kymriah® w DLBCL	43
Tabela 15. Kluczowe różnice pomiędzy badaniami <i>JULIET</i> (tisagenlecleucel) i <i>ZUMA-1</i> (aksykabtagen cyloleucel)	46
Tabela 16. Interwencje alternatywne - charakterystyka	50
Tabela 17. Status rejestracyjny/refundacyjny komparatora	64
Tabela 18. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	68
Rysunek 1. Schemat leczenia RR DLBCL – wg NCCN 2020	27
Rysunek 2. Schemat wytwarzania i terapii za pomocą Kymriah® [48].....	35
Rysunek 3. Schemat kwalifikacji pacjentów do badania <i>JULIET</i> (tisagenlecleucel) i <i>ZUMA-1</i> (aksykabtagen cyloleucel)	47
Załącznik 1. Projekt opisu programu lekowego „LECZENIE TISAGENLECLEUCELEM CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B (ICD-10 C83, C85).....	70
Załącznik 2. Kwestionariusze oceny jakości życia <i>Short-Form 36 (SF-36)</i> oraz <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym)</i>	73