



# **Tisagenlecleucel (Kymriah®) w terapii nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego**

**Analiza problemu decyzyjnego**

Warszawa, 2023

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Wkład pracy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Konflikt interesów**

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel. /fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa, Polska  
<https://www.novartis.pl/>

# Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Problem zdrowotny.....</b>	<b>10</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę .....	11
2.1.2 Rozpoznanie .....	13
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	16
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	18
2.1.4.1 Chorobowość.....	18
2.1.4.2 Zapadalność .....	18
2.1.4.3 Koszty społeczne i ekonomiczne .....	22
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	23
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	24
2.2 Wybór populacji docelowej.....	28
<b>3 Interwencja - tisagenlecleucel (Kymriah®).....</b>	<b>31</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	31
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	33
3.1.2 Działania niepożądane .....	33
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii .....	36
3.1.4 Wymagania do stosowania technologii.....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	37
3.2.1 Warunki refundacji tisagenlecleucelu .....	38
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla tisagenlecleucelu .....	39
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	39
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	40
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	43
<b>4 Komparator.....</b>	<b>45</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....	45
<b>5 Efekty zdrowotne .....</b>	<b>47</b>
<b>6 Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>49</b>
<b>7 Podsumowanie.....</b>	<b>50</b>
<b>8 Aneks .....</b>	<b>51</b>
8.1 Uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT.....	51
Spis rycin .....	70

<b>Spis tabel .....</b>	<b>71</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>72</b>

## Skróty i akronimy

3+L	Trzecia i kolejne linie leczenia
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
ALL	Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphocytic leukemia</i> )
allo-SCT	Allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic stemm cell transplant</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-SCT	Autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. <i>autologous stemm cell transplant</i> )
BAC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BNL	<i>British National Lymphoma</i>
BR	Bendamustyna + rytuksymab
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CLL	Przewlekłą białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i> )
CRS	Zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> )
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i> )
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> )
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FFS	Przeżycie bez niepowodzenia (ang. <i>failure-free survival</i> )
FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. <i>fluorescent in situ hybridization</i> )
FL	Chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i> )
FLIPI	Międzynarodowy Indeks Prognostyczny (ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> )
GC	Centrum germinalne (ang. <i>germinal center</i> )
GELF	<i>Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
Hb	Hemoglobina
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. <i>hepatitis C virus</i> )
HDT-ASCR	Wysokodawkowa terapia komórkami macierzystymi (ang. <i>high-dose therapy with autologous stem cell rescue</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób
IgA	Immunoglobulina typu A
IgD	Immunoglobulina typu D

IgG	Immunoglobulina typu G
IgM	Immunoglobulina typu M
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L4	Zwolnienie lekarskie
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
LPL	Chłoniak limfoplazmocytowy (ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i> )
MCL	Chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i> )
MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NHL	Chłoniak nie-Hodgkinowski (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	Naturalne komórki cytotoksyczne (ang. <i>natural killer</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź kliniczna (ang. <i>objective response rate, ORR</i> )
OS	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
pc.	Powierzchnia ciała
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i> )
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>positron emission tomography</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
PLT	Płytki krwi (ang. <i>platelets</i> )
POD24	Progresja choroby w ciągu 24 miesięcy (ang. <i>progression of disease</i> )
PRIMA-PI	<i>PRIMA prognostic index</i>
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> )
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
sIg	Powierzchniowe immunoglobuliny (ang. <i>surface immunoglobulins</i> )
SLG	<i>Saudi Lymphoma Group</i>
SMZL	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>splenic B-cell marginal zone lymphoma</i> )
TMTV	Całkowita metaboliczna objętość guza (ang. <i>total metabolic tumor volume</i> )
WBC	Krwinki białe (ang. <i>white blood cells</i> )
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tisagenlecleucelu (Kymriah®) w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L).

Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, o zazwyczaj powolnym przebiegu klinicznym występującym przez wiele lat. **Mimo iż FL charakteryzuje się powolną progresją, u niektórych pacjentów choroba może cechować się agresywnym przebiegiem.** Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stadium III lub IV, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I-II. W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych chłoniakach nie-Hodgkina, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL).

Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz pacjenci z wczesną wznową FL, tj. w ciągu 24 miesięcy od immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Szacowana mediana PFS w tej grupie pacjentów nie przekracza 1 roku, a mediana OS – 3 lat. Wyłączenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

**Dokładna przyczyna rozwoju chłoniaka grudkowego nie została w pełni poznana.** Wśród zidentyfikowanych czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia FL wymienia się styl życia, czynniki środowiskowe oraz problemy medyczne, a także mutacje i zmiany genetyczne. Charakterystycznym zaburzeniem genetycznym obserwowanym u 80% - 90% pacjentów z chłoniakiem grudkowym jest obecność nabytej translokacji t(14;18)(q32;q21), w konsekwencji której dochodzi do niekontrolowanej aktywacji genu *BCL2*, który blokuje mechanizmy programowanej śmierci komórki i powoduje nadmierne wydłużenie życia zmienionych nowotworowo komórek.

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Immunofenotypowo komórki FL charakteryzują się ekspresją powierzchniowych immunoglobulin (ang. *surface immunoglobulins*) sIg (IgM, IgD, IgG lub rzadko IgA), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, *BCL2* (85-90% przypadków) i *BCL6*. **W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2, G3 (warianty A i B).** Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod terapii, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność.

Chłoniak grudkowy jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B, pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL) rozpoznawanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. FL stanowi 15% - 20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 5/100 000/rok w krajach Europy Zachodniej. W 2014 roku w Polsce, zarejestrowana wartość chorobowości na chłoniaka grudkowego została określona na 15,56/100 000. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez portal Orphanet zawierający informacje na temat rzadkich chorób i leków sierocych, chorobowość na chłoniaka grudkowego na świecie wynosi 1-5/10 000. W latach 1996 - 2007, zgodnie z danymi *EUROCORE-5*, w Unii Europejskiej (dane z 20 krajów członkowskich), odnotowano 32 110 przypadków chłoniaka grudkowego. Największą liczbę zachorowań zarejestrowano w Wielkiej Brytanii (18 572 przypadki), a najniższą w Europie Wschodniej (1 418 przypadków).

Chłoniaki, w tym chłoniaki nie-Hodgkina generują koszty społeczne i ekonomiczne, a choroba prowadzi do utraty zdolności do pracy i przejścia na świadczenia rentowe. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), chłoniak grudkowy (ICD-10: C82) był na przestrzeni lat 2018 - 2022 powodem wydania od 1260 do 1644 zaświadczeń lekarskich (L4) rocznie dotyczących czasowej niezdolności do pracy. W 2021 roku chłoniak grudkowy był powodem wydania 58 pierwszorazowych i 120 ponownych orzeczeń lekarskich o niezdolności do pracy.

W leczeniu chorych z wczesnym nawrotem FL, tj. szybciej niż po 12 - 24 miesiącach, zaleca się wybór chemioterapii, której wcześniej nie stosowano, na przykład bendamustyną po CHOP lub odwrotnie. Rytuksymab powinien być łączony z chemioterapią tylko wtedy, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab trwała dłużej niż 6 - 12 miesięcy od jego zakończenia. W przypadku oporności na rytuksymab zaleca się leczenie skojarzone obinutuzumabem w połączeniu z bendamustyną. Przy oporności nowotworu na uprzednio stosowane leki istnieje szereg możliwych opcji: bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, BR, lenalidomid ± rytuksymab, rytuksymab, idelalizyb, kopanlizyb, duwelizyb, schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL.

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w leczeniu choroby odpornej/nawrotowej rekomendowane jest zastosowanie kopanlizybu lub duwelizybu w sytuacji nawrotu/oporności po 2 wcześniejszych liniach leczenia. Obecnie substancje te nie są finansowane w Polsce. Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości z lutego 2022 roku, duwelizyb nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności zarówno we wskazaniu chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi, jak i przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (Opinia RP 25/2022). Kopanlizyb nie był do tej pory oceniany przez AOTMiT.

Europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie po jednej lub kilku wcześniejszych terapiach, skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem prowadzi do dłuższego przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią rytuksymabem. **W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III-IV w skali Ann Arbor, po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, u osób w wieku <65 rż., rekomendowane jest zastosowanie immunochemioterapii** (preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem), leczenia rytuksymabem, terapii skojarzonej rytuksymabem + lenalidomidem, a w wybranych przypadkach zastosowanie auto-SCT (wczesny nawrót lub transformacja), radioimmunoterapii, terapii idelalizybem (III,C) oraz zastosowania allo-SCT. Rekomendowane jest także rozważenie HDT-ASCR (*high-dose therapy with autologous stem cell rescue*) u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągają drugą lub kolejną remisję.

Amerykańskie wytyczne kliniczne przypisują poziom rekomendacji 2a dotyczący zastosowania w trzeciej i kolejnych liniach leczenia inhibitorów PI3K - kopanlizybu, inhibitorów EZH2 - tazemetostatu (dodatnia mutacja EXH, EZH2 typu dzikiego lub nieznaną chorobą nawrotową/oporną u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia) oraz **terapii CD-19 CAR-T** (aktykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel). Wytyczne podkreślają, że opieka paliatywna, objawowa jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia, tych z zajęciem OUN lub tych z wynikiem 3-4 w skali ECOG.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82) jest 26 substancji czynnych. We wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C82, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są następujące substancje czynne w ramach programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82; C83; C85)” - obinutuzumab (zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w drugiej i kolejnych liniach). W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu chłoniak niezziarniczny guzkowy (grudkowy) (ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9), z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, ifosfamid, melfalan,



merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargas, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny, pleryksafor.

Wnioskuje się o dostępność terapii tisagenlecleucelem (Kymriah®) w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u dorosłych pacjentów po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L), w ramach istniejącego programu lekowego B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82; C83; C85)” za odpłatnością bezpłatnie.

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.

Ponieważ dostępne wytyczne kliniczne nie wskazują na wiodące schematy leczenia w 3 linii R/R FL, komparatorem dla wnioskowanej interwencji będzie terapia standardowa (SoC) obejmująca różnego rodzaju schematy chemioterapii zalecane przez wytyczne i finansowane w Polsce ze środków publicznych. Z każdą kolejną linią leczenia, przeżycie wolne od progresji (PFS) zmniejsza się z blisko 6,6 roku po terapii pierwszej linii do odpowiednio 1,5 i 0,83 roku po terapii drugiej i trzeciej linii. Dostępne dane wskazują, że 10-letnie przeżycie po terapii trzeciej linii wynosi 20%. Na rokowanie silnie wpływa czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) na chemioimmunoterapię pierwszej linii, przy czym 20% pacjentów doświadczających progresji choroby (ang. *progression of disease*, POD) w ciągu 2 lat od początkowej chemioimmunoterapii wykazuje przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) na poziomie 50%.

Preparat Kymriah® (tisagenlecleucel) w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby dostępny w ramach kategorii dostępności refundacyjnej program lekowy, wypełniając niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów z R/R FL opornym na leczenie, wynikającą ze zmniejszającej się z każdą kolejną linią leczenia skutecznością stosowanych terapii i czasem trwania remisji oraz wystąpieniem zgonu w wyniku transformacji histologicznej do DLBCL lub z powodu oporności FL na chemioterapię. Szczególnie niezaspokojona potrzeba medyczna występuje u chorych na FL z częstymi nawrotami, u których terapia skutkuje na ogół niewielką całkowitą odpowiedzią na leczenie, a uzyskane odpowiedzi nie są trwałe, co powoduje konieczność stosowania kolejnych terapii, którym towarzyszy toksyczność i ryzyko transformacji histologicznej.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych tisagenlecleucelu (Kymriah®) w terapii dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania tisagenlecleucelu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

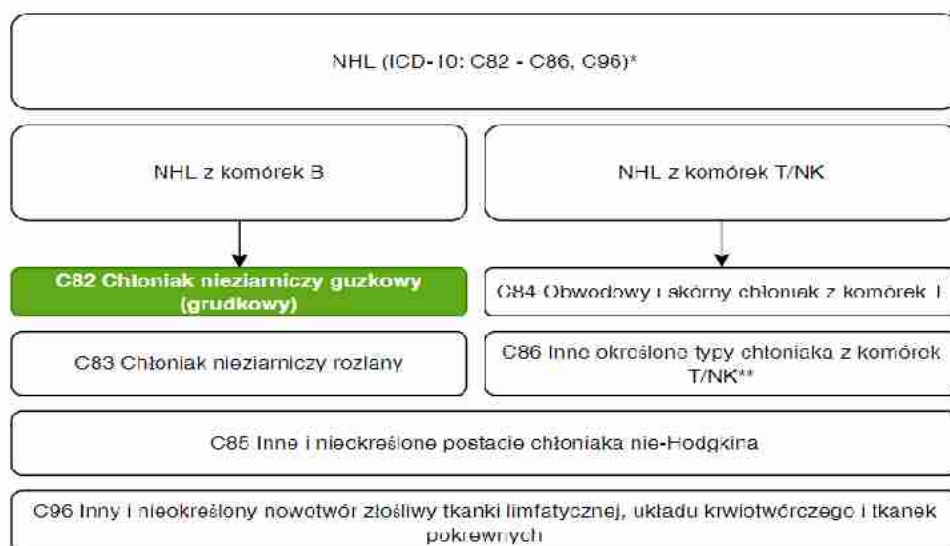
### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Chłoniak grudkowy (ang. *follicular lymphoma*, FL) stanowi grupę nowotworów układu chłonnego wywodzącą się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (Swerdlow 2017, Link 2019). FL zalicza się do nieziarnicznych chłoniaków B-komórkowych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, NHL), które wśród nowotworów ogółem, zajmują 6. miejsce pod względem częstości występowania u osób dorosłych (Szczeklik 2021).

Chłoniak grudkowy jest chorobą, w przebiegu której występują okresy nawrotów i remisji. Z każdym kolejnym cyklem leczenia przyjmowanym przez pacjentów, FL cechuje się coraz krótszymi okresami remisji, a także skróconym przeżyciem wolnym od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) i przeżyciem całkowitym (ang. *overall survival*, OS) (Link 2019, Hübel 2018, Batlevi 2020). Wraz z upływem czasu, u większości pacjentów choroba staje się coraz bardziej oporna na stosowane schematy leczenia, a co za tym idzie, liczba terapii możliwych do zastosowania w postaci nawrotowej/opornej na leczenie ulega redukcji, wpływając na pogorszenie rokowania (Link 2019, Johnson 1995).

Klasyfikacja histopatologiczna NHL, opracowana przez Światową Organizację Zdrowia, obejmuje m.in. nowotwory z dojrzałych komórek B (ang. *mature B-cell neoplasms*) oraz nowotwory z dojrzałych komórek T i NK (Swerdlow 2017, Link 2019, Ryc. 1). **Mimo iż FL charakteryzuje się powolną progresją, u niektórych pacjentów choroba może cechować się agresywnym przebiegiem lub może prowadzić do transformacji histologicznej w chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) (KRN, Freedman 2014, Casulo 2015, Seymour 2019).**

Ryc. 1 Klasyfikacja chłoniaków nie-Hodgkina (NHL) i umiejscowienie chłoniaka grudkowego w grupie NHL.



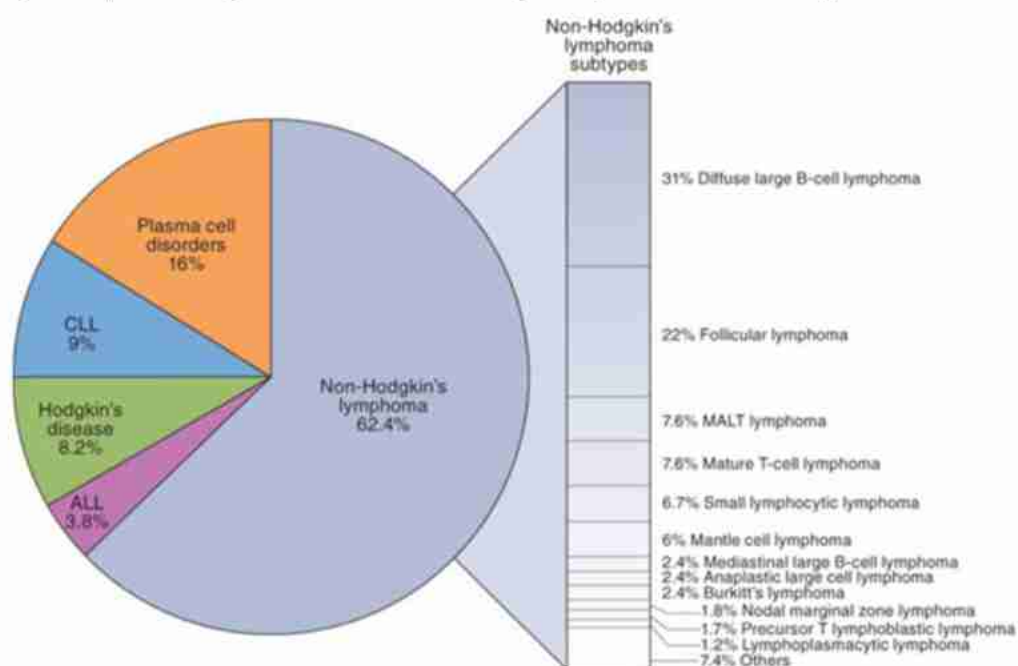
\* dane epidemiologiczne dla NHL pochodzące z GLOBOCAN uwzględniają kody ICD-10: C82 - C86, C96, dane Krajowego Rejestru Nowotworów uwzględniają kody ICD-10: C82-85, C96, natomiast dane Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO) dla NHL uwzględniają kody ICD-10: C82-85;

\*\* według 10 rewizji ICD (ICD-10) w wersji angielskiej dostępny jest dodatkowo kod C86, którego nie wymienia ICD-10 w wersji polskiej;

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10, chłoniak grudkowy (ICD-10: C82) należy do grupy nowotworów złośliwych o potwierdzonym lub przypuszczalnym pierwotnym charakterze, tkanki limfaticznej, układu krwiotwórczego i tkanek pokrewnych (ICD-10: C81-C96) (MSKCiPZ 2008).

Chłoniak grudkowy jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina rozpoznawanym w Stanach Zjednoczonych i Europie Zachodniej. FL stanowi 15% - 20% wszystkich NHL i 70% chłoniaków indolentnych (powolnych) z roczną zapadalnością wynoszącą 5/100 000/rok w krajach Europy Zachodniej (Mounier 2015, Ryc. 2). W Polsce FL jest rozpoznawany rzadziej. Mediana wieku przy rozpoznaniu wynosi 60 lat; nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (1,7:1) (Chihara 2015).

Ryc. 2 Epidemiologia chłoniaków nie-Hodgkina (Drozd-Sokołowska).



## 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Dokładna przyczyna rozwoju chłoniaka grudkowego nie została w pełni poznana. Wśród zidentyfikowanych czynników ryzyka, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia FL wymienia się styl życia, czynniki środowiskowe oraz problemy medyczne, a także mutacje i zmiany genetyczne (ESMO 2014; Tab. 1).

Tab. 1 Czynniki ryzyka rozwoju chłoniaka grudkowego.

<b>Styl życia</b>	Dieta, w tym spożywanie mięsa, mleka, azotanów, azotynów, spożywanie alkoholu (> 19 g alkoholu dziennie oraz rozpoczęcie spożywania przed 20 rokiem życia), palenie tytoniu (obecni i nałogowi palacze są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia FL) (Yu 2016)
<b>Czynniki środowiskowe</b>	Pestycydy (wpływ na powstawanie mutacji genu <i>BCL2</i> ); wśród prawdopodobnych czynników ryzyka wymienia się farby koloryzujące do włosów oraz rozpuszczalniki oparte na benzenie (Yu 2016, ESMO 2014)

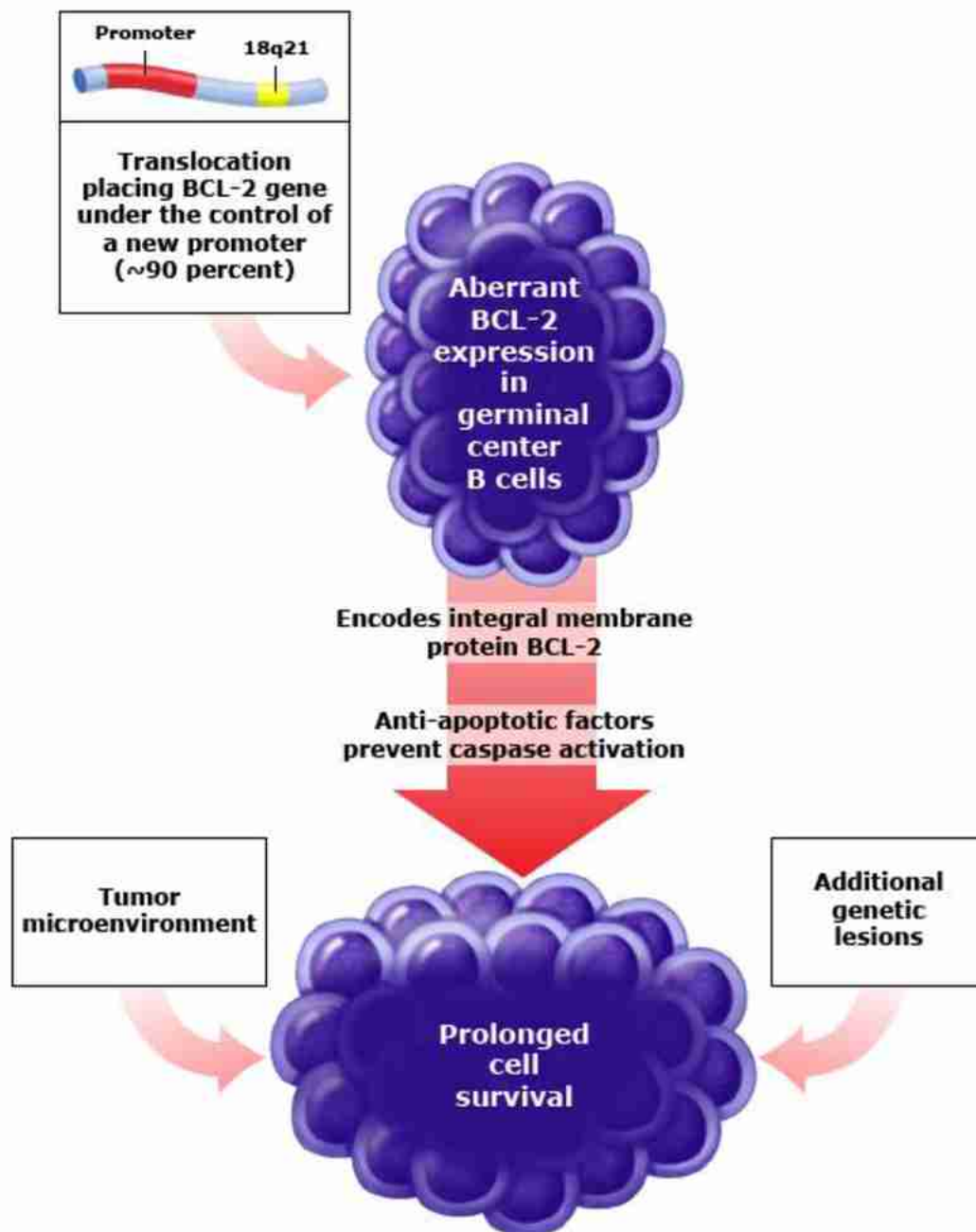
<b>Inne problemy medyczne</b>	HIV/AIDS, choroby autoimmunologiczne (Yu 2016, ESMO 2014), WZW C (Sungalee 2014, Kashyap 2011, Shankland 2012)
<b>Mutacje i zmiany genetyczne</b>	Translokacja t(14;18) genu <i>BCL2</i> występująca u 80% - 90% pacjentów (Horsboel 2013), mutacje aktywujące NF-κB: CARD11, CD79A/B, PRKCB (Dreyling 2017)

Rozwój około 90% FL u osób dorosłych jest zależny od nadekspresji genu *BCL2* zlokalizowanego na chromosomie 18 (18q21) (Brown 2018; Ryc. 3). Białka należące do rodziny *BCL2* (*B-cell CLL/lymphoma 2*) odgrywają kluczową rolę w regulacji apoptozy - mogą hamować lub też inicjować śmierć komórki bezpośrednio lub pośrednio poprzez aktywację innych białek zaangażowanych w proces apoptozy (Kiliszek 2012).

Podczas prawidłowego rozwoju komórki B, po zapoczątkowaniu reakcji germinalnej, *BCL2* ulega represji przez *BCL6* (*B-cell CLL/lymphoma 6*) i *MIZ1* (*Myc-interacting zinc finger protein 1*), ułatwiając w ten sposób apoptozę germinalnych komórek B z niewłaściwym *BCR* (*B-cell receptor*) (Klein 2008, Saito 2009). Po zakończeniu reakcji germinalnej komórki B podlegają dalszemu różnicowaniu w komórki plazmatyczne i komórki pamięci, a *BCL2* ulega reekspresji. Zaburzenia strukturalne dotyczące *BCL2*, takie jak translokacja t(14;18), wpływają na zachwianie tej równowagi w obrębie centrum germinalnego (ang. *germinal center*, GC). W wyniku translokacji t(14;18)(q32;q21) dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2* (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (*IgH* – 14q32.33). W wyniku tej rearanzacji dochodzi do przerwania fizjologicznej kontroli nad ekspresją *BCL2* i w konsekwencji komórki z takimi zmianami są odporne na różne sygnały apoptotyczne (Kiliszek 2012, Brown 2018).

Dostępne dane wskazujące, że *BCL2* oprócz właściwości antyapoptotycznych pełni funkcje antyproliferacyjne (Zinkel 2006) oraz że t(14;18) występuje u osób zdrowych (Limpens 1995, Dölken 1996, Schüler 2009) sugerują, że nadekspresja genu *BCL2* jest niewystarczająca do wywołania limfomagenezy (Kridel 2012).

Ryc. 3 Mechanizm patogenezy chłoniaka grudkowego (Brown 2018).



W większości chłoniaków grudkowych (FL) występują translokacje lub mutacje skutkujące zwiększoną ekspresją genu *BCL2*. W około 85% FL obserwowana jest obecność nabytej translokacji  $t(14;18)(q32;q21)$ , w wyniku której dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2* (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (*IgH* – 14q32.33). Białko BCL2 jest czynnikiem antyapoptotycznym, który zapobiega aktywacji kaspaz, co skutkuje wydłużeniem przeżycia komórek. Nadekspresja *BCL2* nie jest jednak wystarczająca do wywołania FL, a dodatkowe czynniki, takie jak mikrośrodowisko guza i inne zmiany genetyczne, prawdopodobnie przyczyniają się do patogenezy nowotworu.

## 2.1.2 Rozpoznanie

Badania obrazowe umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się:

- tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*, CT) klatki piersiowej ± szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy,
- rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym oraz
- badania endoskopowe, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego (Lech-Marańda 2016, Casulo 2019, Lech-Marańda 2020).

Badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET) może pomóc u chorych ze zlokalizowanym FL w wykluczeniu innych ognisk chłoniaka lub, jeśli zachodzi takie podejrzenie, w wykryciu jego transformacji. W każdym przypadku należy wykonać mielogram i trepanobiopsję szpiku, morfologię krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH), stężenia  $\beta_2$ -mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) i typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV), ludzkiego wirusa niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), a także ultrasonografię serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami (Lech-Marańda 2016, Casulo 2019, Lech-Marańda 2020).

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne. Immunofenotypowo komórki FL charakteryzują się ekspresją powierzchniowych immunoglobulin (ang. *surface immunoglobulins*) sIg (IgM, IgD, IgG lub rzadko IgA), CD19, CD20, CD22, CD79a, CD10, *BCL2* (85% - 90% przypadków) i *BCL6* (Lech-Marańda 2020).

W wyjątkowych sytuacjach, kiedy dostęp do węzła chłonnego pozostaje utrudniony, FL można rozpoznać na podstawie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), ale tylko w połączeniu z badaniami immunofenotypowymi, reakcją łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) w celu oceny rearanżacji *IgHV* i *TCR* oraz badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescent in situ hybridization*, FISH) w kierunku obecności typowych translokacji. Na podstawie BAC nie można określić stopnia histologicznego FL (Lech-Marańda 2016, Casulo 2019, Lech-Marańda 2020).

W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2, G3 (warianty A i B). W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy również podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym (Tab. 2) (Swerdlow 2017, Swerdlow 2008).

Tab. 2 Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (na podstawie Swerdlow 2017, Swerdlow 2008).

Stopień	Definicja
G1-2 (niski):	0 - 15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0 - 5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	6 - 15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki):	>15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3A	Z obecnością centrocytów

Stopień	Definicja
G3B	Lity naciek z centroblastów
Rodzaj nacieku	Odsetek nacieku grudkowego
Grudkowy	>75%
Grudkowy i rozlany	25% - 75%
Grudkowy ogniskowo	< 25%
Rozlany	0%*

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

W wybranych przypadkach FL należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. Badania te wykonuje się klasyczną metodą prążkową, metodą FISH i/lub za pomocą badań molekularnych. Badania genetyczne przeprowadza się w przypadkach wątpliwych, ale są także wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej. W klasycznej postaci FL obecna jest translokacja t(14;18)(q32;q21), rzadziej dochodzi do translokacji *BCL2* w region genów kodujących łańcuchy lekkie immunoglobulin, tj. t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą się również pojawić inne aberracje kariotypu, takie jak +7, +18, 3q27-28/*BCL6*, 6q23-26 i -17p/*TP53*, przy czym dwie ostatnie mają niekorzystne znaczenie prognostyczne. W przypadku transformacji FL w DLBCL dochodzi do inaktywacji *TP53*, *CDKN2A* (*p16INK4A*) i aktywacji *MYC* (Swerdlow 2017, Swerdlow 2008, Lech-Marańda 2020).

W diagnostyce różnicowej FL należy uwzględnić inne NHL z małych limfocytów B, w szczególności przewlekłą białaczkę limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL), chłoniaka z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*, SMZL) i chłoniaka limfoplazmocytozy (ang. *lymphoplasmacytic lymphoma*, LPL). W bardzo rzadkich przypadkach u chorych na FL obserwuje się naciek szpiku odpowiadający DLBCL, co zmienia podejście do leczenia. Nieco częściej obserwuje się sytuację odwrotną, czyli naciek szpiku kostnego przez komórki FL, a w pozaszpikowej lokalizacji – obecność DLBCL (Swerdlow 2017, Casulo 2019, Swerdlow 2008).

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (Tab. 3) i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*, FLIPI) (Tab. 4). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod terapii, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność (Lech-Marańda 2020).

Tab. 3 Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano (na podstawie Cheson 2014).

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
<b>Ograniczony</b>		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych



Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
<b>Zaawansowany</b>		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętymi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

Uwagi: Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścien 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 (ang. *positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna; CT (ang. *computed tomography*) – tomografia komputerowa

Tab. 4 Indeks rokowniczy FLIPI i FLIPI2 (na podstawie Solal-Celigny 2004, Federico 2009).

FLIPI	FLIPI2
Wiek > 60 lat	Wiek > 60 lat
Stadium III - IV wg Ann Arbor	Zajęcie szpiku kostnego
Hb < 12 g/dl	Hb < 12 g/dl
Liczba zajętych miejsc węzłowych > 4	Węzły chłonne > 6 cm
LDH > górnej granicy normy	β <sub>2</sub> -mikroglobulina > górnej granicy normy

Hb – hemoglobina; LDH (ang. *lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

### 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Głównym objawem klinicznym FL jest limfadenopatia, najczęściej bezobjawowa. Często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony czy pierścienia Waldeyera, rzadziej natomiast narządów pozalimfatycznych, takich jak skóra, przewód pokarmowy (głównie dwunastnica), przydatki oka, piersi, jądra. **Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę w stopniu III lub IV, a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I - II. W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych NHL, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w DLBCL (Lech-Marańda 2016, Casulo 2019, Lech-Marańda 2020).**

U 60% - 70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. W późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Oprócz zwiększonej leukocytozy zajęcie szpiku kostnego może się objawiać niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. Niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku kostnego przez chłoniaka. Może być spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości, chorób przewlekłych, niedokrwistości o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także ostrą lub przewlekłą utratą krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącą skazą krwotoczną małopłytkową (Lech-Marańda 2016, Casulo 2019, Lech-Marańda 2020).

Na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS), dla pacjentów z FL opracowano wskaźnik rokowniczy FLIPI (Solal-Céligny 2004). W 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczono rytuksymabem lub zgodnie ze schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) (Federico 2009).

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. Grupą szczególnie źle rokującą są chorzy oporni na immunoterapię pierwszej linii (ok. 10%) oraz pacjenci z wczesną wznową FL, tj. w ciągu 24 miesięcy od immunochemioterapii pierwszej linii (ok. 20%). Rokowanie w tej grupie chorych jest niepomyślne; mediana PFS nie przekracza 1 roku, a mediana OS – 3 lat. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby (Lech-Marańda 2020).

Rokowanie w poszczególnych grupach ryzyka w zależności od wskaźników FLIPI, FLIPI2, PRIMA-PI, M7-FLIPI, odpowiedzi na leczenie pierwszej linii ocenianej w badaniu PET, TMTV oraz POD24 przedstawiono w tabeli w tabelach Tab. 4 i Tab. 5.

**Tab. 5 Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od wskaźników rokowniczych (Lech-Marańda 2020).**

<b>FLIPI</b>			
<b>Ryzyko</b>	<b>Liczba czynników</b>	<b>5-letnie OS (%)</b>	<b>10-letnie OS (%)</b>
Niskie	0 - 1	91	71
Pośrednie	2	78	51
Wysokie	≥ 3	53	36
<b>FLIPI2</b>			
<b>Ryzyko</b>	<b>Liczba czynników</b>	<b>3-letnie PFS (%)</b>	<b>3-letnie OS (%)</b>
Niskie	0 - 1	91	99
Pośrednie	2	69	96
Wysokie	≥ 3	51	84
<b>PRIMA-PI</b>			
<b>Ryzyko</b>	<b>Liczba czynników</b>	<b>5-letnie PFS (%)</b>	
Niskie	Stężenie b2-mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i bez nacieku szpiku kostnego	69	
Pośrednie	Stężenie b2 mikroglobuliny ≤ 3 mg/l i obecny naciec szpiku kostnego	55	
Wysokie	Stężenie b2-mikroglobuliny > 3 mg/l	37	
<b>M7-FLIPI</b>			
<b>Ryzyko</b>	<b>5-letnie FFS (%)</b>		<b>5-letnie OS (%)</b>
Niskie	77		90
Wysokie	38		65
<b>Odpowiedź na leczenie 1. linii</b>			
<b>Wynik badania PET</b>	<b>4-letnie FFS (%)</b>		<b>4-letnie OS (%)</b>
PET(-)	63		97
PET(+)	23		87
<b>TMTV</b>			
<b>Wartość TMTV</b>	<b>5-letnie FFS (%)</b>		<b>5-letnie OS (%)</b>

TMTV < 510 cm <sup>3</sup>	65	95
TMTV > 510 cm <sup>3</sup>	33	85
<b>POD24</b>		
<b>Obecność POD24</b>	<b>5-letnie OS (%)</b>	
Nie	90	
Tak	50	

OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite; PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; FFS (ang. *failure-free survival*) – przeżycie bez niepowodzenia, PRIMA-PI – *PRIMA prognostic index*; PET (ang. *positron emission tomography*) – pozytonowa tomografia emisyjna; TMTV (ang. *total metabolic tumor volume*) – całkowita metaboliczna objętość guza; POD24 (ang. *progression of disease*) – progresja choroby w ciągu 24 miesięcy;

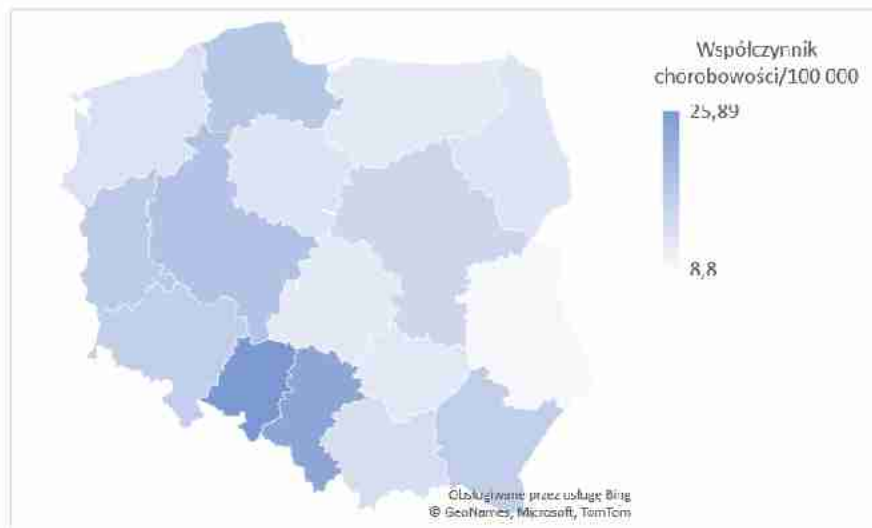
## 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.1.4.1 Chorobowość

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez portal Orphanet zawierający informacje na temat rzadkich chorób i leków sierocych, chorobowość na chłoniaka grudkowego na świecie wynosi 1-5/10 000 (Orphanet).

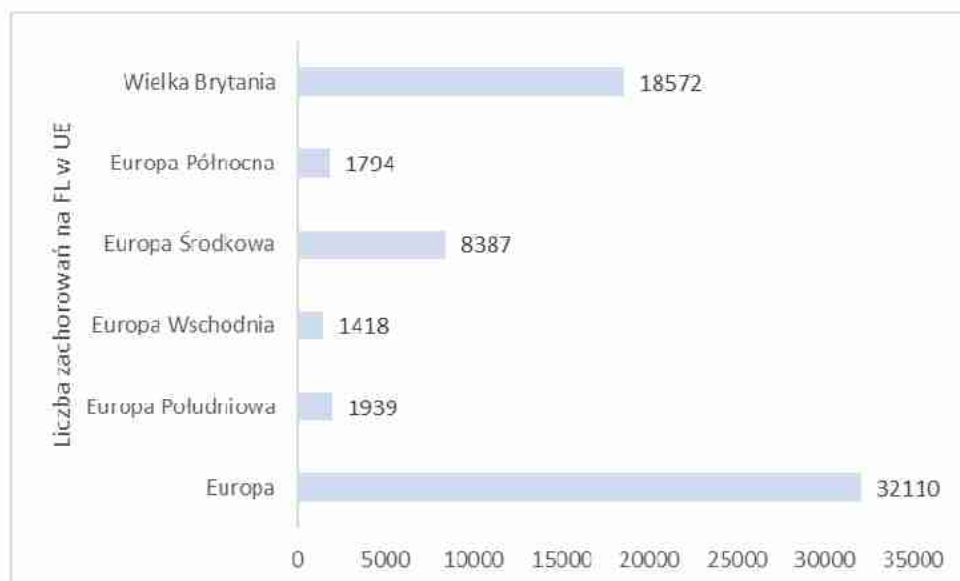
W 2014 roku w Polsce, zarejestrowana wartość chorobowości na chłoniaka grudkowego została określona na 15,56/100 000. Najwyższe współczynniki chorobowości odnotowano dla województwa opolskiego (25,89/100 000) oraz śląskiego (23,56/100 000). Najniższa wartość chorobowości na chłoniaka grudkowego określona została dla województwa lubelskiego (8,80/100 000) (Lech-Marańda 2022).

Ryc. 4 Chorobowość na chłoniaka grudkowego wg województw w Polsce w 2014 roku (opracowanie własne na podstawie Lech-Marańda 2022).



### 2.1.4.2 Zapadalność

W latach 1996 - 2007, zgodnie z danymi *EUROCORE-5*, w Unii Europejskiej (dane z 20 krajów członkowskich), odnotowano 32 110 przypadków chłoniaka grudkowego. Największą liczbę zachorowań zarejestrowano w Wielkiej Brytanii (18 572 przypadki), a najniższą w Europie Wschodniej (1 418 przypadków) (Ryc. 5).

**Ryc. 5 Liczba zachorowań na chłoniaka grudkowego w Unii Europejskiej w latach 1996 - 2007 (opracowanie własne na podstawie EUROCARE-5).**

Najnowsze dane dotyczące zapadalności na chłoniaka grudkowego na świecie wskazują na zbliżoną wartość zapadalności w Europie i Stanach Zjednoczonych (Tab. 6). W latach 2004 - 2014 w Europie, zapadalność na FL została oszacowana na 2,73/100 000. W 2017 r. w USA zapadalność na FL wynosiła 2,74/100 000.

**Tab. 6 Zapadalność na chłoniaka grudkowego na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych.**

Kraj	Badania	Rok badania	Zapadalność
<b>Europa</b>			
Wielka Brytania	Smith 2015	2004-2014	2,73/100 000**
Wielka Brytania	Shirley 2013	2001-2007	1,6/100 000 osobo-lat
Europa - 48 rejestrów z 20 krajów	Sant 2010	2000-2002	2,18/100 000*
Francja	Dandoit 2015	1980-2009	1,8/100 000^
<b>Ameryka</b>			
USA	Su 2022	2017	2,74/100 000
USA	Chihara 2014	2008	2,8/100 000

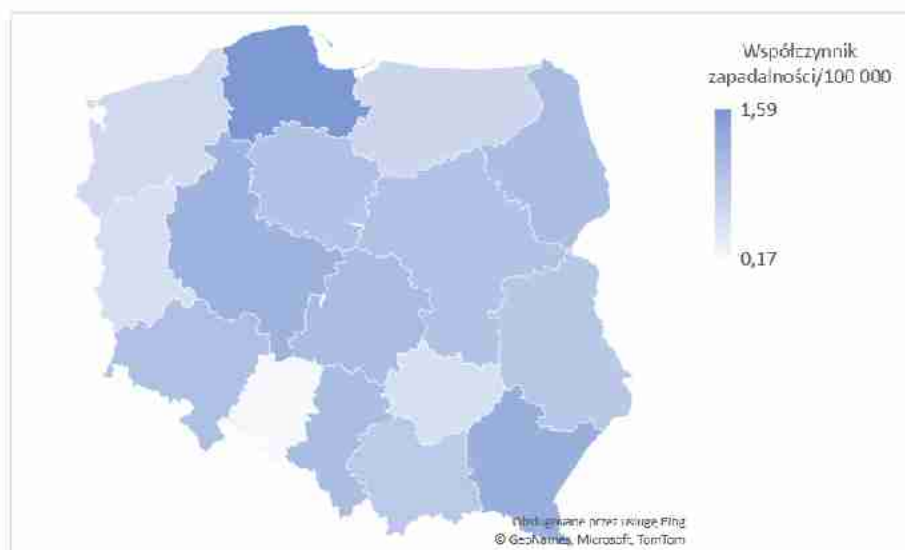
\* surowy współczynnik zapadalności;

\*\* standaryzacja względem wieku dla populacji Europy, wyrażona na 100 000 osób;

^ standaryzacja względem populacji świata;

Spśród wszystkich nowych przypadków nowotworów odnotowanych w Krajowym Rejestrze Nowotworów w latach 1999 - 2019, chłoniak grudkowy stanowił 11,6% chłoniaków nie-Hodgkina - 13,1% w populacji kobiet i 10,2% w populacji mężczyzn (KRN baza online). W 2019 r., standaryzowany względem populacji Europy współczynnik zapadalności na FL wynosił 0,97/100 000. Najwyższa wartość współczynnika zapadalności została oszacowana dla województwa pomorskiego (1,59/100 000), a najniższa dla województwa opolskiego (0,17/100 000) (Ryc. 6). W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, współczynnik zapadalności był najwyższy dla chłoniaka grudkowego stopnia 1 i wynosił 0,12/100 000, a raportowane wartości były zbliżone w populacji mężczyzn (0,11/100 000) i kobiet (0,14/100 000) (Tab. 7).

**Ryc. 6 Zapadalność na chłoniaka grudkowego wg województw w Polsce w 2019 roku (opracowanie własne na podstawie KRN baza online).\***



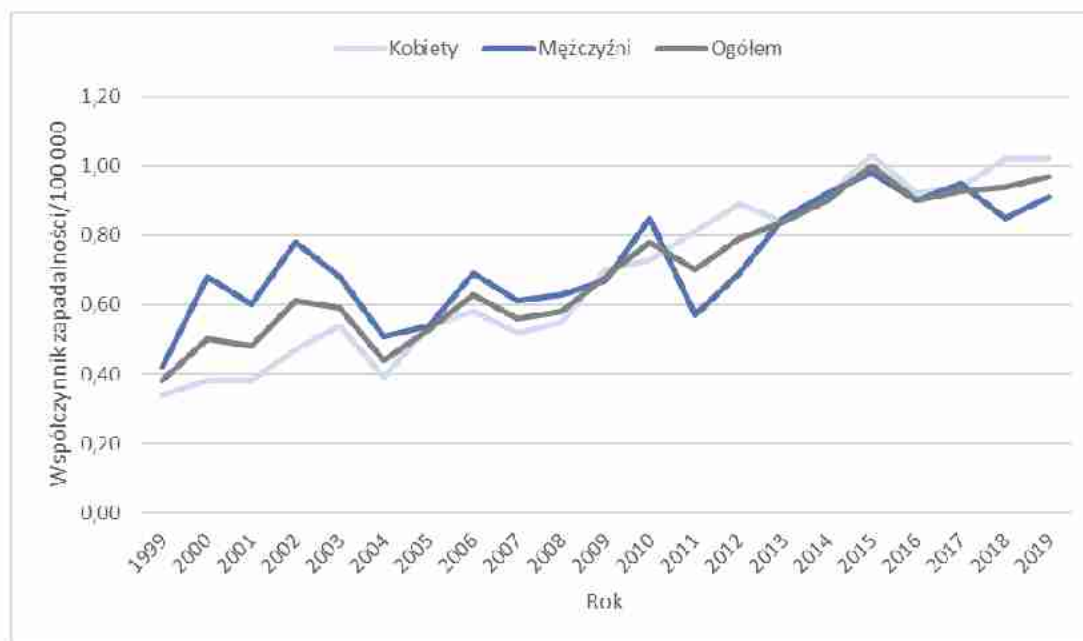
\* podane wartości zapadalności to współczynniki standaryzowane względem populacji Europy;

**Tab. 7 Zapadalność na chłoniaka grudkowego w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w Polsce w latach 2000 - 2014 (na podstawie Szumera-Ciećkiewicz 2020).**

Chłoniak grudkowy	Mężczyźni		Kobiety		Ogółem	
	N	SR	N	SR	N	SR
Grade 1	214	0,11	292	0,14	506	0,12
Grade 2	78	0,04	111	0,05	189	0,05
Grade 3	160	0,08	222	0,10	382	0,09
Nieokreślony inaczej	1 363	0,66	1 488	0,61	2 851	0,64

Na przestrzeni lat 1999 - 2019, współczynnik zapadalności na FL wzrósł z wartości równej 0,38/100 000 raportowanej w 1999 r., do wartości równej 0,97/100 000 odnotowanej w 2019 roku. Raportowane w 1999 r. wartości współczynnika zapadalności były wyższe w populacji mężczyzn w porównaniu do populacji kobiet (0,42/100 000 vs 0,34/100 000). Obecnie tendencja ta uległa zmianie, a wartości raportowanych współczynników zapadalności na FL są wyższe u kobiet niż mężczyzn (1,02/100 000 vs 0,91/100 000) (Ryc. 7).

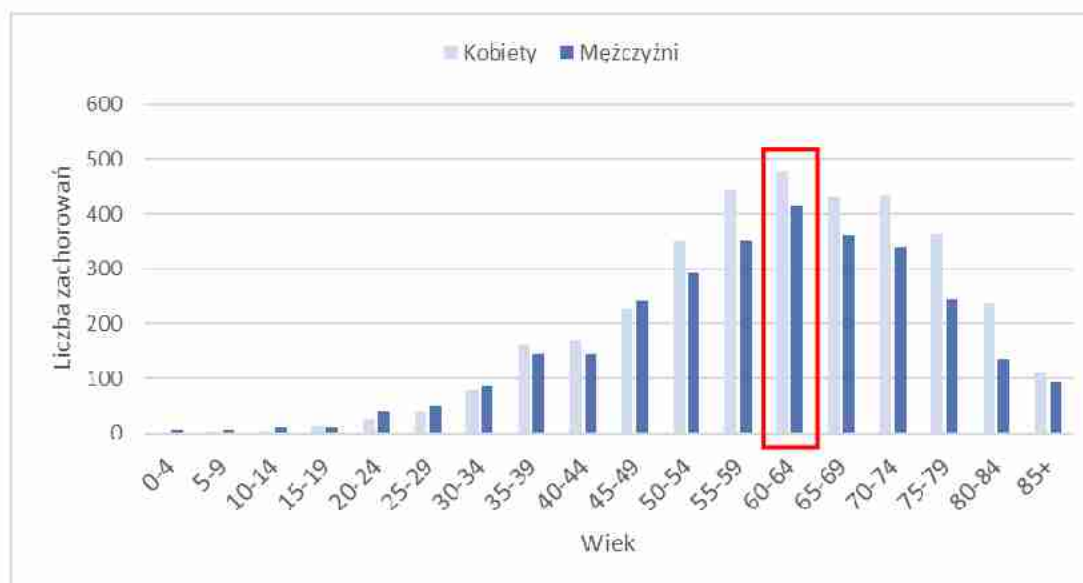
**Ryc. 7 Zapadalność na chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999 - 2019 (opracowanie własne na podstawie KRN baza online).\***



\* podane wartości zapadalności to współczynniki standaryzowane względem populacji Europy;

Liczba raportowanych zachorowań na FL jest najniższa w grupie pacjentów do 20 r.ż., zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn. Około 10% z wszystkich odnotowanych w latach 1999-2019 przypadków FL obserwuje się u chorych do 40 r.ż. U pacjentów wieku 50 lat i starszych obserwuje się zwiększoną liczbę zachorowań na FL występującą wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn. Tendencja ta utrzymuje się do 84 r.ż. U chorych w wieku 85+ lat raportowana liczba zachorowań na FL jest zbliżona pomiędzy płciami. Największa liczba zachorowań na FL występuje pomiędzy 60, a 64 r.ż. zarówno u mężczyzn, jak i kobiet (Ryc. 8).

**Ryc. 8 Zachorowania na chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999 - 2019 w zależności od wieku (opracowanie własne na podstawie KRN baza online).**

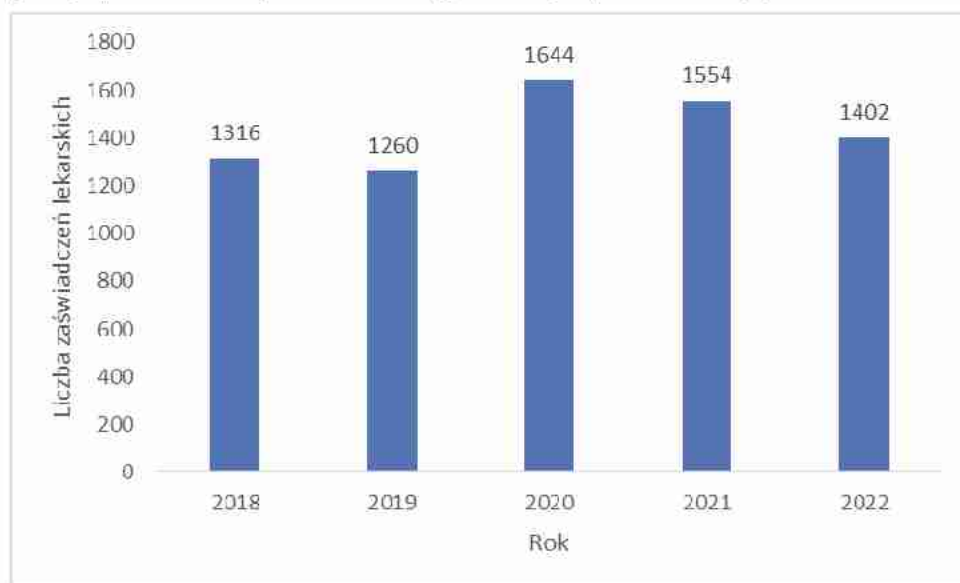


### 2.1.4.3 Koszty społeczne i ekonomiczne

Chłoniaki, w tym chłoniaki nie-Hodgkina generują koszty społeczne i ekonomiczne, a choroba prowadzi do utraty zdolności do pracy i przejścia na świadczenia rentowe. Według danych Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS), chłoniak grudkowy (ICD-10: C82) był na przestrzeni lat 2018 - 2022 powodem wydania od 1260 do 1644 zaświadczeń lekarskich (L4) rocznie dotyczących czasowej niezdolności do pracy (Ryc. 9).

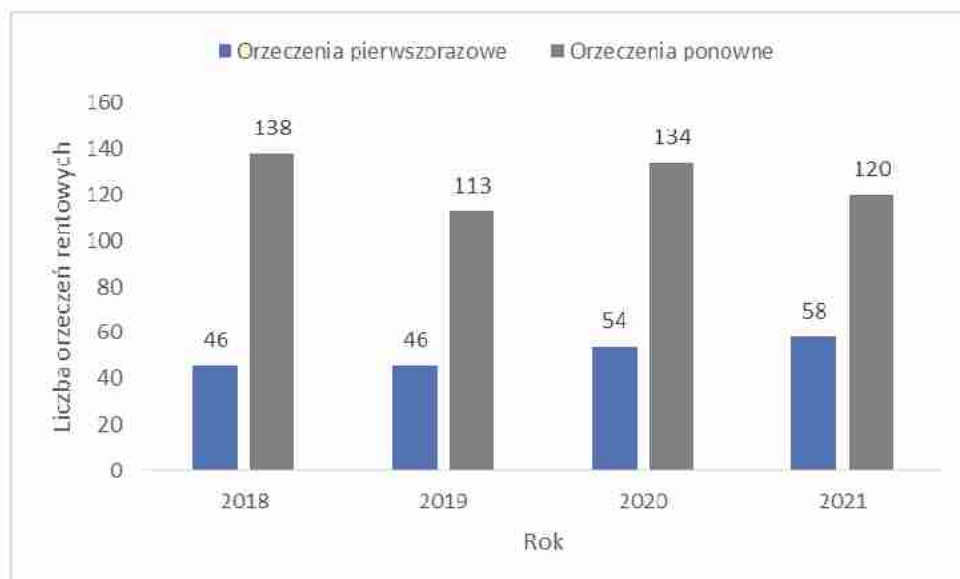
W wyniku choroby pacjenci tracą zdolność do pracy i przechodzą na świadczenia rentowe. Biorąc pod uwagę dane ZUS, chłoniak grudkowy był w 2021 roku powodem wydania 58 pierwszorazowych i 120 ponownych orzeczeń lekarskich o niezdolności do pracy (Ryc. 10).

**Ryc. 9** Zaświadczenia lekarskie wydane w latach 2018 - 2022\* dotyczące czasowej niezdolności do pracy spowodowanej chłoniakiem grudkowym (ICD-10: C82) (źródło: dane ZUS).



\* dane obejmują trzy pierwsze kwartały 2022 roku;

**Ryc. 10** Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2018 - 2021 z powodu chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82) (źródło: dane ZUS).



## 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Wskazania do leczenia chorych na FL w okresie nawrotu lub progresji chłoniaka są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) lub BNL (*British National Lymphoma*) (Tab. 8).

**Tab. 8 Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) i BNL (*British National Lymphoma*) z późniejszymi modyfikacjami (Lech-Marańda 2020).**

GELF	BNL
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Masa węzłowa lub pozawęzłowa <math>\geq 7</math> cm</li> <li>- Zajęcie <math>\geq 3</math> miejsc węzłowych i każde <math>\geq 3</math> cm</li> <li>- Splenomegalia <math>&gt; 16</math> cm w badaniu CT</li> <li>- Naciekanie/ucisk na narządy</li> <li>- Wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej</li> <li>- Objawy ogólne</li> <li>- Cytopenia (Hb <math>&lt; 10</math> g/dl, WBC <math>&lt; 1,0</math> G/l, PLT <math>&lt; 100</math> G/l)</li> <li>- Obecność komórek chłoniaka we krwi <math>&gt; 5</math> G/l</li> <li>- Aktywność LDH <math>&gt;</math> normy</li> <li>- Stężenie b2-mikroglobuliny <math>\geq 3</math> g/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Objawy ogólne lub świąd skóry</li> <li>- Szybka uogólniona progresja chłoniaka</li> <li>- Naciek w szpiku (Hb <math>\leq 10</math> g/dl, WBC <math>&lt; 3</math> G/l, PLT <math>&lt; 100</math> G/l)</li> <li>- Naciek narządów zagrażający życiu</li> <li>- Naciek nerek lub wątroby</li> <li>- Zmiany w kościach</li> </ul>

CT (ang. *computed tomography*) – tomografia komputerowa; Hb – hemoglobina; WBC (ang. *white blood cells*) – liczba krwinek białych; PLT (ang. *platelets*) – liczba płytek krwi; LDH (ang. *lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa

W nawrocie choroby, podobnie jak w leczeniu początkowym, decyzja o wdrożeniu leczenia powinna być podjęta w razie występowania objawów lub powikłań choroby, po podsumowaniu korzyści i możliwych działań niepożądanych u poszczególnych chorych. W leczeniu pierwszego nawrotu można stosować ten sam program immunochemioterapii co w leczeniu pierwotnym, o ile czas do nawrotu był dłuższy niż 12 miesięcy (KRN).

W leczeniu chorych z wczesnym nawrotem FL, tj. szybciej niż po 12 - 24 miesiącach, zaleca się wybór chemioterapii, której wcześniej nie stosowano, na przykład bendamustyną po CHOP lub odwrotnie. Rytuksymab powinien być łączony z chemioterapią tylko wtedy, gdy odpowiedź na wcześniejsze leczenie zawierające rytuksymab trwała dłużej niż 6 - 12 miesięcy od jego zakończenia (Dreyling 2016).

W przypadku oporności na rytuksymab zaleca się leczenie skojarzone obinutuzumabem w połączeniu z bendamustyną (Lech-Marańda 2020).

Przy oporności nowotworu na uprzednio stosowane leki istnieje szereg możliwych opcji:

- bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem,
- BR,
- lenalidomid  $\pm$  rytuksymab,
- rytuksymab,
- idelalizyb,
- kopanlizyb,
- duwelizyb,



- schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL (KRN, Lech-Marańda 2020).

Zarówno w pierwszej, jak i w kolejnych liniach leczenia wykazano, że zastosowanie leczenia podtrzymującego przeciwciałem anti-CD20 (rytuksymab) w rytmie 1 podanie co 2 - 3 miesiące przez 2 lata znacząco wydłuża czas wolny od nawrotu choroby. Jest to leczenie stosunkowo mało obciążające, które istotnie wpływa na jakość życia przez znaczące wydłużenie remisji choroby (KRN).

## 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W Tab. 9 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczących leczenia nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego. Analizę rekomendowanych terapii ograniczono do populacji wskazanej we wniosku - po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 7 wytycznych klinicznych pochodzących z lat 2019 - 2023, dotyczących leczenia opornego lub nawrotowego FL. Odnaleziono także wytyczne opracowane przez *National Institute for Health and Care Excellence*, jednak nie zostały one włączone do opracowania ze względu na brak aktualności - wytyczne zostały opublikowane w 2016 roku.

Jedynymi odnalezionymi wytycznymi polskimi było opracowanie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, zaktualizowane w 2020 roku. Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu choroby odpornej/nawrotowej rekomendowane jest zastosowanie kopanlizybu lub duwelisybu w sytuacji nawrotu/oporności po 2 wcześniejszych liniach leczenia.

Europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że u pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie po jednej lub kilku wcześniejszych terapiach, skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem prowadzi do dłuższego przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią rytuksymabem (DGHO 2022). W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III - IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, u osób w wieku < 65 rż., rekomendowane jest zastosowanie immunochemioterapii (preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem), leczenia rytuksymabem, terapii skojarzonej rytuksymabem + lenalidomidem, a w wybranych przypadkach zastosowanie auto-SCT (wczesny nawrót lub transformacja), radioimmunoterapii, terapii idelalizybem (III,C) oraz zastosowania allo-SCT (ESMO 2020). Rekomendowane jest także rozważenie HDT-ASCR (*high-dose therapy with autologous stem cell rescue*) u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągają drugą lub kolejną remisję (BSH 2020).

Amerykańskie wytyczne kliniczne przypisują poziom rekomendacji 2a dotyczący zastosowania w trzeciej i kolejnych liniach leczenia inhibitorów PI3K - kopanlizybu, inhibitorów EZH2 - tazemetostatu (dodatnia mutacja EXH, EZH2 typu dzikiego lub nieznana choroba nawrotowa/oporna u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia) oraz terapii CD-19 CAR-T (akcykabtagen cytoleucel, tisagenlecleucel) i bispecyficznej terapii angażującej komórki T (mosunetuzumab-axgb) (NCCN 2023). Wytyczne podkreślają, że opieka paliatywna, objawowa jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia, tych z zajęciem OUN lub tych z wynikiem 3 - 4 w skali ECOG (AHS 2022).

Tab. 9. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu chłoniaka grudkowego wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Polska</b>	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), 2020	<p>U pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową zalecane są następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chemioimmunoterapia jak w pierwszej linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 mies. przez 2 lata,</li> <li>bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>) co 2 mies. x 12,</li> <li>bendamustyna + rytuksymab,</li> <li>lenalidomid ± rytuksymab,</li> <li>radioimmunoterapia</li> <li>idelalizyb (w przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące),</li> <li>kopanzlyzb, duwelisyb (nawrót / oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia),</li> <li>schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL,</li> <li>leczenie konsolidujące auto-HSCT lub u wybranych pacjentów allo-HSCT (Lech-Marańda 2020).</li> </ul>
<b>Europa</b>	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie Société Suisse d'Hématologie (SGH-SSH), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SSMO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), 2022	<p>Przed rozpoczęciem leczenia w przypadku nawrotu należy podjąć kolejną próbę usunięcia lub biopsji węzłów chłonnych w celu wykluczenia wtórnego przekształcenia w chłoniaka agresywnego.</p> <p>Nawet w przypadku nawrotu leczenie jest wskazane tylko wtedy, gdy wystąpią objawy związane z chorobą.</p> <p>Immunochemioterapia jest często standardem leczenia w przypadku nawrotów choroby. Wybór schematu zależy od schematu podstawowej terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku nawrotu &gt; 2 lat po zakończeniu terapii, terapię początkową można powtórzyć. Alternatywnie preferowana jest zmiana schematu chemioterapii.</li> <li>jeśli nawrót po początkowym leczeniu rytuksymabem/chemioterapią wystąpi w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki rytuksymabu, skojarzenie obinutuzumabu/bendamustyny, a następnie leczenie podtrzymujące obinutuzumabem prowadzi do dłuższego czasu przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią bendamustyną.</li> </ul> <p><b>U pacjentów z nawrotem lub opornością na leczenie po jednej lub kilku wcześniejszych terapiach</b> skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem prowadzi do dłuższego przeżycia bez progresji choroby w porównaniu z monoterapią rytuksymabem. Nie można jednak jednoznacznie ocenić możliwego pozytywnego wpływu lenalidomidu/rytuksymabu na całkowity czas przeżycia.</p> <p>Inhibitor kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K) - idelalizyb jest zatwierdzony jako monoterapia dla pacjentów, którzy <b>nie zareagowali na dwie poprzednie terapie</b>. W badaniu II fazy uzyskano 56% odpowiedzi na idelalizyb u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy byli oporni na wcześniejsze leczenie rytuksymabem i środkami alkilującymi. Ze względu na zwiększoną śmiertelność z powodu zakażeń oportunistycznych podczas leczenia skojarzonego zaleca się, aby wszyscy pacjenci leczeni idelalizybem przechodzili regularne badania w kierunku zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i przerwali leczenie idelalizybem w przypadku podejrzenia zakażenia lub wirerii. Ponadto wszyscy pacjenci powinni otrzymać profilaktykę przeciwko zapaleniu płuc wywołanemu przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>.</p> <p>Najnowsze dane wskazują na wysoką skuteczność inhibitora PI3K - kopanzlyzbu w połączeniu z rytuksymabem, w chłoniaku nawrotowym/opornym na leczenie w porównaniu z idelalizybem. Jak dotąd kopanzlyzb został dopuszczony tylko do leczenia opornego na leczenie/nawrotowego chłoniaka grudkowego w USA (DGHO 2022).</p>
European Society for Medical Oncology (ESMO), 2020	<p>W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III - IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia:</p> <p><u>U osób w wieku &lt; 65 rż.:</u></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C)</li> <li>• rytuksymab (III, C)</li> <li>• rytuksymab + lenalidomid (II,B)</li> <li>• w wybranych przypadkach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ auto-SCT - wczesny nawrót lub transformacja (II,B),</li> <li>○ radioimmunoterapia (III,C),</li> <li>○ idelalizyb (III,C), - inhibitor PI3K</li> <li>○ allo-SCT (III,C).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>U osób w wieku &gt; 65 rż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C)</li> <li>• rytuksymab (III, C)</li> <li>• rytuksymab + lenalidomid (II,B)</li> <li>• w wybranych przypadkach:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioimmunoterapia (III,C),</li> <li>○ idelalizyb (III,C), - inhibitor PI3K (ESMO 2020).</li> </ul> </li> </ul>
British Society for Haematology (BSH), 2020	<p>Najgorzej rokują osoby z nawrotem FL, u których doszło do progresji w ciągu 24 miesięcy od poprzedniej terapii lub które są oporne zarówno na rytuksymab, jak i na leki alkilujące. Ta grupa stanowi największy obszar niezaspokojonych potrzeb w zakresie FL. W przypadku nawrotów szczególnie istotne mogą być skumulowane efekty poprzednich terapii.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z podejrzeniem nawrotu FL należy wykonać biopsję, aby upewnić się, że nie ma dowodów na transformację wysokostopniową.</li> <li>• Zawsze należy rozważyć włączenie do badania klinicznego; jest to szczególnie ważne w przypadku osób z wczesną progresją po leczeniu pierwotnym, ponieważ grupa ta stanowi poważną, niezaspokojoną potrzebę w zakresie FL.</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie samej obserwacji u osób z nawrotem choroby, które są bezobjawowe i nie mają standardowych wskazań do leczenia.</li> <li>• Immunochemioterapia rekomendowana jest osobom z nawrotem FL wymagającym leczenia.           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U osób, które osiągnęły stosunkowo długi czas trwania remisji, należy rozważyć powtórny terapię rytuksymabem w połączeniu z tą samą chemioterapią, która była stosowana wcześniej.</li> <li>○ W przypadku osób, u których czas trwania remisji jest krótszy, należy rozważyć zastosowanie rytuksymabu w połączeniu z alternatywnym schematem chemioterapii w stosunku do stosowanego wcześniej. Nie ma wystarczających danych, aby wypowiedzieć się na temat skuteczności tego podejścia u osób z krótką remisją po terapii opartej na bendamustynie.</li> </ul> </li> <li>• Rekomendowana jest terapia bendamustyną w połączeniu z obinutuzumabem, dla tych osób, które są oporne na rytuksymab.</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie HDT-ASCR (<i>high-dose therapy with autologous stem cell rescue</i>) u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągnęły drugą lub kolejną remisję.</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie terapii podtrzymującej rytuksymabem (lub obinutuzumabem, jeśli ten środek był stosowany do indukacji) u osób z nawrotem choroby, które odpowiedziały na terapię reindukcyjną, nie otrzymały wcześniej terapii podtrzymującej przeciwciałami i nie są kandydatami do terapii wysokodawkowej.</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie rytuksymabu (jeśli jest dostępny) lub monoterapię idelalazybem u osób wymagających leczenia. (Należy pamiętać, że idelalazyb nie posiada dopuszczenia do obrotu w Wielkiej Brytanii w tym wskazaniu i nie jest obecnie zlecany przez NHS England w tym celu).</li> <li>• Rekomendowane jest rozważenie radioterapii o niskiej dawce dla osób z nawrotem choroby, w celu kontroli objawów (BSH 2020).</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<b>Ameryka</b>	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2023	<p>W trzeciej i kolejnych* liniach leczenia sugerowane jest zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitorów PI3K - kopanlizyby,</li> <li>• inhibitorów EZH2 - tazemetostat (dodatnia mutacja <i>EXH</i>, <i>EZH2</i> typu dziki lub nieznaną chorobą nawrotową/oporną u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia)</li> <li>• terapia CD-19 CAR-T (aksykabtagen cytoleucel, tisagenlecleucel),</li> <li>• bispecyficzna terapia angażująca komórki T (mosunetuzumab-axgb) (NCCN 2023).</li> </ul> <p>*późniejsze opcje leczenia systemowego obejmują schematy leczenia drugiego rzutu, które nie były wcześniej stosowane; Poziom dowodów 2a - w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus ekspertów NCCN, że stosowanie interwencji jest zasadne.</p>
Alberta Health Services (AHS), 2022	<p><b>Terapia choroby nawrotowej</b></p> <p>Zalecenia terapeutyczne w przypadku nawrotowego chłoniaka grudkowego muszą być zindywidualizowane i żadne z zaleceń nie jest odpowiednie dla wszystkich pacjentów. Przed zaleceniem leczenia nawrotowego chłoniaka grudkowego należy wziąć pod uwagę wiele czynników, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterystykę pacjenta: wiek, choroby współistniejące, objawy, cele krótko- i długoterminowe, zachowanie przyszłych opcji, refundacja/zdolność do płacenia za drogie leczenie, akceptacja ryzyka/toksyczności opcji leczenia w stosunku do potencjalnej korzyści (RR, PFS, OS).</li> <li>• Charakterystykę choroby: etap, miejsca zajęcia, stopień, transformacja, wcześniejsza terapia, czas od poprzedniej terapii (przedział wolny od choroby).</li> </ul> <p>U pacjentów w wieku poniżej 70 lat bez poważnej choroby współistniejącej, którzy odpowiadają na leczenie ratunkowe, należy rozważyć zastosowanie chemioterapii wysokodawkowej i autologicznego (nawrót 1 - 2) lub allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (nawrót 3).</p> <p>Niektórzy pacjenci mogą być leczeni powtarzając chemoimmunoterapię, jeśli osiągnęli długą remisję do pierwszej terapii. Schematy chemioterapii w standardowych dawkach (bendamustyna, chlorambucyl, CVP, fludarabina, etopozyd, CEPP, GDP, FND, PEC lub MEP) można uznać za drugą linię. W przypadku pacjentów otrzymujących rytuksymab uzasadnione jest ponowne leczenie samym rytuksymabem lub chemioterapią, o ile pacjent osiągnął co najmniej 6-miesięczną remisję po wcześniejszym leczeniu opartym na rytuksymabie. Terapię podtrzymującą rytuksymabem należy stosować tylko raz w przebiegu choroby pacjenta (pierwsza remisja lub pierwszy nawrót).</p> <p>Rekomendowane jest rozważenie chemoimmunoterapii obinutuzumabem u pacjentów z iNHL opornym na rytuksymab.</p> <p>Biorąc pod uwagę obecną praktykę BR w leczeniu pierwszego rzutu FL oraz fakt, że nie ma biologicznych powodów, dla których takie same korzyści kliniczne ze stosowania obinutuzumabu nie byłyby widoczne w połączeniu z innymi chemioterapiami, można rozważyć alternatywne schematy chemioterapii NHL u pacjentów uznanych za nieodpowiednich do ponownego leczenia bendamustyną. Odnotowano stosunkowo częste zakażenia, dlatego należy rozważyć profilaktyczne antybiotyki i leki przeciwwirusowe, zwłaszcza gdy obinutuzumab jest łączony z bendamustyną.</p> <p>Inną opcją do rozważenia w przypadku nawrotu FL opornego na rytuksymab jest radioimmunoterapia z wykorzystaniem 90Y-tiuksetanem ibrytumomabu (Zevalin).</p> <p>Idelalizyby, inhibitor PI3Kδ, również wykazał skuteczność w badaniu II fazy u pacjentów z podwójnie opornym FL (pacjenci z brakiem odpowiedzi lub progresji w ciągu 6 miesięcy zarówno po podaniu rytuksymabu, jak i alkilatora). Idelalizyby może prowadzić do trwałych remisji u mniejszości pacjentów i obecnie nie jest finansowany w Kanadzie.</p> <p>Opieka paliatywna, objawowa (prawdopodobnie obejmująca paliatywne frakcje IFRT 4Gy/2) jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia, tych z zajęciem OUN lub tych z wynikiem 3 - 4 w skali ECOG (AHS 2022).</p>
<b>Świat</b>	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Saudi Lymphoma Group (SLG), 2019	<p>Postępowanie w chorobie nawrotowej i opornej na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie należy natychmiast rozpoczynać leczenia we wszystkich przypadkach nawrotu, chyba że istnieją wskazania (EL-1);</li> <li>• biopsja węzła chłonnego powinna być wykonana w przypadku podejrzenia transformacji. Pozytonowa tomografia emisyjna-CT może być przydatna w określeniu węzła chłonnego do biopsji (EL-3);</li> <li>• najczęściej stosowanymi schematami są: rytuksymab podawany pojedynczo, RCHOP, RCVP, RFM (rytuksymab, fludarabina i mitoksantron), BR (rytuksymab i bendamustyna) lub obinutuzumab plus BR, w zależności od terapii pierwszego rzutu i czasu trwania odpowiedzi po leczeniu początkowym (EL-1);</li> <li>• w kilku badaniach wykazano obiecujące wyniki, gdy nowe leki, takie jak lenalidomid lub bortezomib, były stosowane w połączeniu z rytuksymabem lub immunochemioterapią (EL-2);</li> <li>• radioterapia jest również opcją u wybranych pacjentów z nawrotem miejscowym (EL-3);</li> <li>• rola leczenia podtrzymującego rytuksymabem u pacjentów z nawrotem, którzy otrzymywali rytuksymab jako terapię pierwszego rzutu, jest niejasna;</li> <li>• rola autologicznego przeszczepu komórek macierzystych u pacjenta z nawrotem jest niejasna;</li> <li>• przeszczep allogeniczny powinien być ograniczony do wybranych młodych pacjentów. Podejście niemieloablacyjne jest preferowane w porównaniu ze schematami mieloablacyjnymi, które należy ograniczyć do wysoce wyselekcjonowanych młodych pacjentów z nawrotowym FL.</li> </ul> <p>Obserwacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podczas każdej wizyty należy udokumentować wywiad i badanie fizykalne,</li> <li>• CBC z różnicowaniem i ocena LDH powinny być wymagane podczas każdej wizyty,</li> <li>• Badanie hormonu tyreotropowego (TSH) powinno być wykonywane co najmniej raz w roku, jeśli pacjent był poddany radioterapii szyi,</li> <li>• TK szyi i CAP jest wymagane po zakończeniu leczenia, a jeśli wyniki są prawidłowe, dalsze rutynowe badania obrazowe nie są wymagane,</li> <li>• Mammografię należy wykonać u kobiet, które otrzymały radioterapię klatki piersiowej, rozpoczynając 10 lat po rozpoznaniu FL lub w wieku 40 lat, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej,</li> <li>• Rekomenduje się coroczne szczepienie przeciwko grypie (EL-3) (SLG 2019).</li> </ul> <p>Poziomy dowodów wykorzystanych do opracowania niniejszych wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EL-1 - (najwyższy), dowody z randomizowanych badań fazy III lub metaanalizy,</li> <li>• EL-2 - (pośrednie), dowody z dobrze zaprojektowanej fazy II badania lub badania fazy III z ograniczeniami,</li> <li>• EL-3 - (niski), dowody z badań/raportów retrospektywnych lub obserwacyjnych i/lub opinii ekspertów.</li> </ul>

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego



W wyniku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, proponowana populacja docelowa może odnieść najwyższą korzyść terapeutyczną, ponieważ w nawrotowym i opornym na leczenie FL istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna wynikająca ze zmniejszającej się z każdą kolejną linią leczenia skutecznością stosowanych terapii i czasem trwania remisji, a zgon następuje w wyniku transformacji histologicznej do DLBCL lub z powodu oporności FL na chemioterapię. Obecnie istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna u chorych na FL z częstymi nawrotami, u których terapia skutkuje na ogół niewielką całkowitą odpowiedzią na leczenie, a uzyskane odpowiedzi nie są trwałe, co powoduje konieczność stosowania kolejnych terapii, którym towarzyszy toksyczność i ryzyko transformacji histologicznej.

Szczegółowe informacje dotyczące programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe (ICD-10: C82.0; C82.1; C82.7)”, w ramach którego wnioskuje się o refundację tisagenlecleucelu oraz oszacowania dotyczące liczby potencjalnych pacjentów znajdują się w Analizie wpływu na budżet.

## 3 Interwencja - tisagenlecleucel (Kymriah®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia, została wydana 29.04.2022 roku.

Tisagenlecleucel w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego, został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 27.05.2022.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące tisagenlecleucelu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie m.in. Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Kymriah®). Terapia z zastosowaniem tisagenlecleucelu polega na jednorazowym podaniu preparatu. Jest to spersonalizowana opcja terapeutyczna, ponieważ dla każdego pacjenta produkowany jest lek z jego własnych limfocytów.

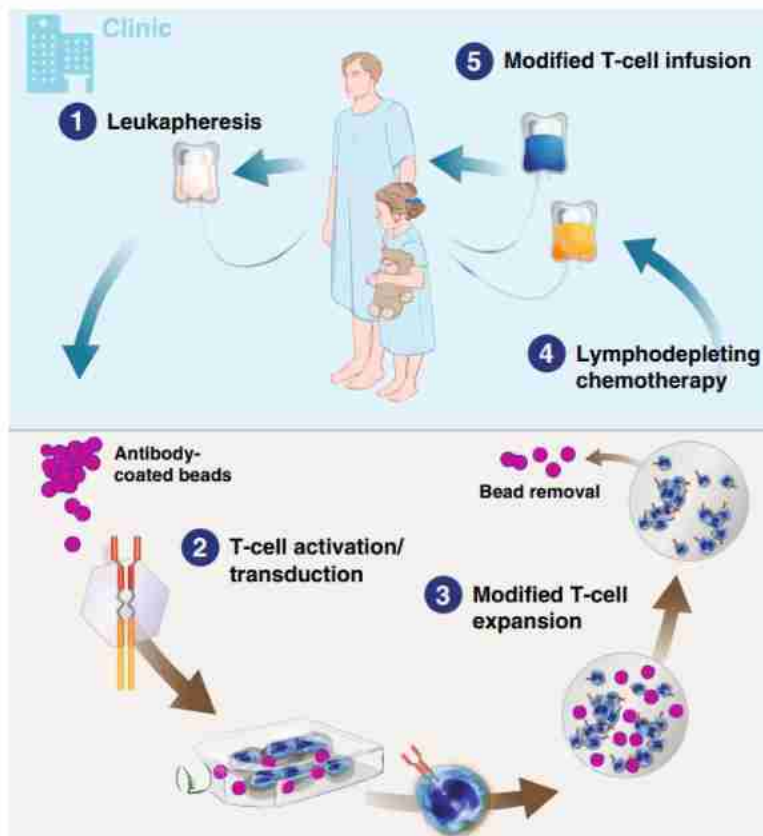
Kymriah® jest immunologiczną terapią komórkową zawierającą tisagenlecleucel, polegającą na pobraniu od chorego jednojądrzastych komórek krwi obwodowej. Komórki pobiera się metodą leukaferezy, a następnie poddaje sortowaniu w celu wyizolowania limfocytów T. W kolejnym etapie aktywowane limfocyty T są modyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* przy użyciu wektora lentiwirusowego kodującego chimeryczny receptor antygenowy anty-CD19 (ang. *chimeric antigen receptor*, CAR) (Karwicka 2020). 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 (ChPL Kymriah®).

W momencie, gdy zgromadzone komórki zostaną zaprojektowane do ekspresji CAR specyficznego dla antygeny, następuje ich amplifikacja do klinicznie istotnych wartości. W kolejnym etapie są one zamrażane, testowane pod kątem jakości, transportowane i podawane pacjentowi drogą infuzji dożylną po uprzedniej chemioterapii stosowanej w celu zmniejszenia ogólnie występującej u pacjenta liczby limfocytów (ChPL Kymriah®; Ryc. 11). Po podaniu CAR-T liczba limfocytów w organizmie nie może być zbyt duża.

Produkt leczniczy Kymriah® zawiera genetycznie zmodyfikowane ludzkie komórki krwi. 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. W związku z powyższym przed infuzją preparatu należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta zgadza się z podstawowymi unikatowymi danymi pacjenta widniejącymi na worku (workach) infuzyjnym (ChPL Kymriah®).



Ryc. 11 Schemat procesu produkcji i podania tisagenlecleucelu (Ittershagen 2019).



W Tab. 10 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu chłoniak grudkowy.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	Kymriah®, dyspersja do infuzji w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego, 1 lub więcej worków infuzyjnych zawierających łącznie $1,2 \times 10^6$ - $6 \times 10^8$ komórek. EAN: 05909991384388
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, Kod ATC: L01XX71
<b>Substancja czynna</b>	tisagenlecleucel
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Nawracający/oporny na leczenie chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i> , FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.
<b>Dawkowanie</b>	Dorośli pacjenci: $0,6 - 6 \times 10^8$ żywych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała). <u>Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej</u> (kondycjonowania przed leczeniem) to fludarabina ( $25 \text{ mg/m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid ( $250 \text{ mg/m}^2$ 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 ( $90 \text{ mg/m}^2$ pc. dożylnie na dobę przez 2 dni). <u>Premedykacja</u> 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.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie.
<b>Mechanizm działania</b>	<p>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.</p> <p>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.</p>

pc: - powierzchnia ciała;

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 11 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 29.04.2022 FDA: 27.05.2022
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. <i>acute lymphocytic leukemia, ALL</i>) z komórek B</u></p> <p>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.</p> <p><u>Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL</i>)</u></p> <p>Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany 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.</p> <p><u>Chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma, FL</i>)</u></p> <p>Produkt leczniczy Kymriah® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia.</p>
<b>Status leku sierociego</b>	Tak*
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy oznaczony symbolem czarnego trójkąta - produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports, PSURs</i> )
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

\* Produkt leczniczy Kymriah® (tisagenlecleucel) posiada status leku sierociego w leczeniu chłoniaka grudkowego; decyzją z dnia 13.04.2022 wydaną przez *Committee for Orphan Medicinal Products*, produkt leczniczy nie został usunięty z wykazu leków sierocych;

### 3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa u pacjentów z chłoniakiem grudkowym

Działania niepożądane były obserwowane u 97 pacjentów, którym produkt Kymriah® podano w infuzji podczas jednego, wielośrodkowego, międzynarodowego badania o zasięgu globalnym, tj. trwającego rejestracyjnego badania klinicznego CCTL019E2202.

Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi (> 25%) były: zespół uwalniania cytokin (50%), zakażenia (50%) i ból głowy (26%).

Najczęstszymi hematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych były: zmniejszenie stężenia hemoglobiny (94%), zmniejszenie liczby limfocytów (92%), zmniejszenie liczby krwinek białych (91%), zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (89%) i zmniejszenie liczby płytek krwi (89%),

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były zgłaszane u 75% pacjentów. Najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były zakażenia (16%).

Najczęstszymi (> 25%) odchyleniami w wynikach hematologicznych badań laboratoryjnych stopnia 3. i 4. była zmniejszona liczba limfocytów (87%), zmniejszona liczba białych krwinek (74%), zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (71%), zmniejszona liczba płytek krwi (26%) i zmniejszone stężenie hemoglobiny (25%).

Działania niepożądane stopnia 3. i 4. były częściej obserwowane w ciągu pierwszych 8 tygodni po infuzji (70%) w porównaniu z czasem po upływie 8 tygodni od infuzji (40%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zostały stwierdzone u 79, 115 i 97 pacjentów w trwających wielośrodkowych rejestracyjnych badaniach klinicznych (CCTL019B2202, CCTL019C2201 i CCTL01E2202).

Występujące działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu narządów wewnętrznych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych, przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości działania niepożądane wymieniono według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

**Tab. 12 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Kymriah®.**

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA) <sup>a</sup>	Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$ )
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze <sup>1)</sup>	Zakażenia - patogen nieokreślony, zakażenia wirusowe, zakażenia bakteryjne	Zakażenia grzybicze	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, neutropenia, małopłytkowość	Leukopenia, pancytopenia, koagulopatia, limfopenia	Aplazja komórek B
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół uwalniania cytokin, hipogammaglobulinemia <sup>2)</sup>	Reakcja związana z infuzją, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi <sup>3)</sup> , limfohistiocytoza hemofagocytarna	

Klasyfikacja układów i narządów (Med-DRA) <sup>a</sup>	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 - <1/100)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipofosfatemia	Hipomagnezemia, hipalbuminemia <sup>4)</sup> , hiperglikemia, hiponatremia, hiperykemia <sup>5)</sup> , hiperkalcemia, zespół rozpadu guza, hiperkaliemia, hiperfosfatemia <sup>6)</sup> , hipernatremia, hiperferrytynemia <sup>7)</sup> , hipokalcemia	Hipermagnezemia
Zaburzenia psychiczne		Lęk, stan majaczeniowy <sup>8)</sup> , zaburzenia snu <sup>9)</sup>	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy <sup>10)</sup> , encefalopatia <sup>11)</sup>	Zawroty głowy <sup>12)</sup> , neuropatia obwodowa <sup>13)</sup> , drżenie <sup>14)</sup> , zaburzenia funkcji ruchowych <sup>15)</sup> , napady drgawkowe <sup>16)</sup> , zaburzenia mowy <sup>17)</sup> , nerwoból <sup>18)</sup>	Niedokrwienny zawał mózgu, ataksja <sup>19)</sup> , zespół neurotoksyczności związany z efektorowymi komórkami układu immunologicznego**
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia <sup>20)</sup>	
Zaburzenia serca	Tachykardia <sup>21)</sup>	Niewydolność serca <sup>22)</sup> , zatrzymanie serca, migotanie przedsionków	Dodatkowe skurcze komorowe
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok <sup>23)</sup> , hipotensja <sup>24)</sup> , nadciśnienie tętnicze	Zakrzepica <sup>25)</sup> , zespół przesiąkania włosniczek	Nagłe zaczerwienienie skóry
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel <sup>26)</sup> , duszność <sup>27)</sup> , niedotlenienie narządów i tkanek	Ból jamy ustnej i gardła <sup>28)</sup> , obrzęk płuc <sup>29)</sup> , upośledzenie drożności nosa, wysięk opłucnowy, przyspieszony oddech	Zespół ostrej niewydolności oddechowej, naciek w płucach
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha <sup>30)</sup>	Zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej, wodobrzusze	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Hiperbilirubinemia	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>31)</sup>	Świąd, rumień, nadmierne pocenie się, nocne poty	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe <sup>32)</sup>	Ból mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek <sup>33)</sup>		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, uczucie zmęczenia <sup>34)</sup> , obrzęk <sup>35)</sup> , ból <sup>36)</sup>	Choroba grypopodobna, astenia, zespół niewydolności wielonarządowej, dreszcze	
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby limfocytów*, zmniejszenie liczby białych krwinek*, zmniejszenie stężenia hemoglobiny*, zmniejszenie liczby neutrofilów*, zmniejszenie liczby płytek krwi*, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>37)</sup>	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, podwyższone miano D-dimerów fibryny, wydłużenie czasu	

Klasyfikacja układów i narządów (Med-DRA) <sup>a</sup>	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 - <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 - <1/100)
		kaolinowo-kefalinowego, wydłużenie czasu protrombinowego	

<sup>1)</sup> Przedstawione zakażenia i zarażenia pasożytnicze odpowiadają kategorii tzw. high-level group terms. <sup>2)</sup> Hipogammaglobulinemia w tym zmniejszenie stężenia immunoglobuliny A we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny G we krwi, zmniejszenie stężenia immunoglobuliny M we krwi, hipogammaglobulinemia, niedobór odporności, pospolity zmienny niedobór odporności oraz zmniejszenie stężenia immunoglobulin. <sup>3)</sup> Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GVHD) w tym GvHD, GvHD w układzie pokarmowym, GvHD w obrębie skóry. <sup>4)</sup> Hipoalbuminemia w tym zmniejszenie stężenia albuminy we krwi, hipoalbuminemia. <sup>5)</sup> Hiperurykemia w tym zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiperurykemia. <sup>6)</sup> Hiperfosfatemia w tym zwiększenie stężenia fosforu we krwi, hiperfosfatemia. <sup>7)</sup> Hiperferrytynemia w tym hiperferrytynemia, zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy. <sup>8)</sup> Stan majaczeniowy w tym pobudzenie, majaczenie, omamy, omamy wzrokowe, drażliwość i niepokój ruchowy. <sup>9)</sup> Zaburzenia snu w tym bezsenność, koszmary sennie i zaburzenia snu. <sup>10)</sup> Ból głowy w tym ból głowy i migrena. <sup>11)</sup> Encefalopatia w tym automatyzm, zaburzenia poznawcze, stany splątania, obniżony poziom świadomości, zaburzenia uwagi, encefalopatia, letarg, zaburzenia pamięci, zmiany stanu psychicznego, encefalopatia metaboliczna, sennaść i zaburzenia myślenia. Encefalopatia jest dominującą cechą zespołu neurotoksyczności związanego z efektorowymi komórkami układu immunologicznego (ICANS), występującą z innymi objawami. <sup>12)</sup> Zawroty głowy w tym zawroty głowy, stan przedomdleniowy i omdlenie. <sup>13)</sup> Neuropatia obwodowa w tym nieprawidłowe odczuwanie bodźców, przeczulica, niedoczulica, neuropatia obwodowa, parestezje i obwodowa neuropatia czuciowa. <sup>14)</sup> Drżenie w tym dyskinetyza i drżenie. <sup>15)</sup> Zaburzenia funkcji ruchowych w tym skurcze mięśni, drganie mięśni, mioklonie i miopatia. <sup>16)</sup> Napady drgawkowe w tym uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, napady drgawkowe i stan padaczkowy. <sup>17)</sup> Zaburzenia mowy w tym afazja, dyszartria i zaburzenia mowy. <sup>18)</sup> Nerwoból w tym nerwoból i rwa kulszowa. <sup>19)</sup> Ataksja obejmuje ataksja i dysmetria. <sup>20)</sup> Zaburzenia widzenia obejmują nieostre widzenie i zaburzenia widzenia. <sup>21)</sup> Tachykardia w tym częstoskurcz zatokowy, częstoskurcz nadkomorowy, tachykardia. <sup>22)</sup> Niewydolność serca w tym niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory i zaburzenia czynności prawej komory. <sup>23)</sup> Krwotok w tym krwotok z odbytu, pęcherze wypełnione krwią, obecność krwi w moczu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, krwotok spojówkowy, stłuczenie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, krwotok z wrzodu dwunastnicy, krwawe wylewy podskórne, krwawienie z nosa, uraz oka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, krwawienie śródstawowe, krwawe wymioty, obecność świeżej krwi w kale, krwiak, krwiomocz, krwiopłucie, obfite krwawienie mięśniaczkowe, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, krwawienie międzymięśniaczkowe, krwotok z jelita grubego, krwotok z warg, smoliste stolce, krwotok z jamy ustnej, krwotok z błon śluzowych, pęcherze krwi w jamie ustnej, krwiak okołoooczodołowy, krwiak otrzewnowy, wybroczyny, krwotok z gardła, krwotok po zabiegu, krwotok płucny, plamica, krwotok z odbytnicy, krwotok siatkówkowy, krwotok ze stoni, krwiak podskórny, krwiak podtwardówkowy, krwotok podtwardówkowy, krwotok z zębodołu, krwotok z tchawicy, krwiak pourazowy, krwotok z guza, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z dróg rodnych. <sup>24)</sup> Hipotensja w tym hipotensja i hipotensja ortostatyczna. <sup>25)</sup> Zakrzepica w tym zakrzepica żył głębokich, zatorowość, zatorowość płucna, zakrzepica, zakrzepica żyły głównej i zakrzepica żylna. <sup>26)</sup> Kaszel obejmuje kaszel, kaszel z odkrztuszaniem i zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych. <sup>27)</sup> Dusznosc w tym ostra niewydolność oddechowa, duszność, duszność wysiłkowa, zaburzenia oddechu i niewydolność oddechowa. <sup>28)</sup> Ból jamy ustnej i gardła obejmuje ból jamy ustnej oraz ból jamy ustnej i gardła. <sup>29)</sup> Obrzęk płuc w tym ostry obrzęk płuc i obrzęk płuc. <sup>30)</sup> Ból brzucha w tym dyskomfort w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w dolnej części brzucha, ból w górnej części brzucha oraz ból żołądka i jelit. <sup>31)</sup> Wysypka obejmuje zapalenie skóry, trądzikowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wysypkę, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. <sup>32)</sup> Bóle mięśniowo-szkieletowe obejmują ból pleców, ból kości, ból w boku, mięśniowoszkieletowe bóle w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból szyi, pozasercowy ból w klatce piersiowej. <sup>33)</sup> Ostre uszkodzenie nerek w tym ostre uszkodzenie nerek, bezmocz, azotemia, nieprawidłowe stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, niewydolność nerek, zaburzenia czynności kanałków nerkowych i martwica kanałków nerkowych. <sup>34)</sup> Uczucie zmęczenia w tym uczucie zmęczenia i złe samopoczucie. <sup>35)</sup> Obrzęk w tym obrzęk twarzy, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, hiperwolemlia, obrzęk mieszcowy, obrzęk obwodowy, obrzęk w okolicy oczodołowi opuchlizna obwodowa. <sup>36)</sup> Ból w tym ból i ból kończyny. <sup>37)</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

<sup>a</sup> Częstotliwość w oparciu o wartości laboratoryjne. Pacjentów uwzględniono tylko w najwyższym stopniu nasilenia po pomiarze wyjściowym.

<sup>\*\*</sup> W skrócie ICANS. Objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogą postępować oraz obejmować afazję, zmianę poziomu świadomości, zaburzenia umiejętności poznawczych, osłabienie ruchowe, napady drgawkowe i obrzęk mózgu

### 3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### 3.1.4 Wymagania do stosowania technologii

Produkt leczniczy Kymriah® musi być podawany wyłącznie w wykwalifikowanym ośrodku po spełnieniu określonych wymogów i przejściu niezbędnych szkoleń. Terapię należy rozpocząć 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 (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Ośrodek musi posiadać dostęp do dodatkowych dawek tocilizumabu w ciągu 8 godzin. W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu braku wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki leczenia CRS inne niż tocilizumab.

W Polsce, wśród ośrodków, które uzyskały certyfikację podmiotu odpowiedzialnego i mogą prowadzić leczenie z zastosowaniem tisagenlecleucelu w leczeniu DLBCL i FL znajdują się:

- Klinika Hematologii i Transplantologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, ul. Mariana Smoluchowskiego 17, 80-952 Gdańsk;
- Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie Państwowy Instytut Badawczy, Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-102 Gliwice;
- Klinika Hematologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź;
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. Andrzeja Mielęckiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Francuska 20-24, 40-027 Katowice;
- Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Szpital Kliniczny im H. Święcickiego, ul. A. Szamarzewskiego 84, 61-569 Poznań;
- Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa;
- Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Centralny Szpital Kliniczny, Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa;
- Uniwersytecki Szpital Kliniczny, Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, wybrzeże Ludwika Pasteura 4, 50-367 Wrocław.

Z uwagi na powyższe wymagania pozostałe ośrodki w Polsce, które nie uzyskały certyfikacji podmiotu odpowiedzialnego, nie będą mogły stosować terapii tisagenlecleucelem u pacjentów z FL, zatem liczba ośrodków w Polsce pozostanie ograniczona.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r., preparat leczniczy Kymriah® jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1226.0, Tisagenlecleucel” w dwóch programach lekowych:



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

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla tisagenlecleucelu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii tisagenlecleucelem (Kymriah®) w postaci dyspersji do infuzji, ze środków publicznych w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L).

Tisagenlecleucel jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej „1226.0, Tisagenlecleucel” w dwóch programach lekowych:

- B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” oraz
- B.12.FM „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej tisagenlecleucelu.

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Od 2020 roku, produkt leczniczy Kymriah® (tisagenlecleucel) był oceniany przez AOTMiT pięć razy, jednak żadne z ocenianych wskazań nie dotyczyło leczenia chłoniaka grudkowego. Rozpatrzone przez Agencję wnioski odnosiły się do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B oraz nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B, zarówno w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (2 wnioski), programu lekowego (2 wnioski), jak i technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej (1 wniosek).

Trzy z pięciu ocenianych wniosków uzyskały pozytywną, a dwa negatywną opinię AOTMiT.



W 2020 roku uznano za niezasadne finansowanie tisagenlecleucelu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu **nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B** (ICD-10: C85.7). W decyzji podkreślono brak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah®, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. (Opinia RP 6/2020, Opinia AOTMiT 5/2020).

W lutym 2021 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah®, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Główne argumenty decyzji dotyczyły skuteczności terapii w nieuleczalnej dotychczas chorobie - **III linia leczenia DLBCL**. Odniesiono się także do rekomendacji międzynarodowych towarzystw naukowych oraz podkreślono fakt, że jest to terapia ostatniej szansy dla pacjentów, którzy wyczerpali obecne możliwości leczenia (Stanowisko RP 11/2021, Rekomendacja 11/2021).

W 2020 roku uznano za zasadne finansowanie tisagenlecleucelu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu **ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie** (ICD-10L C91.0). Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, lek Kymriah® ma być zastosowany u pacjenta pediatrycznego (11 lat), ze stwierdzoną ostrą białaczką limfoblastyczną (Opinia RP 8/2020, Opinia AOTMiT 6/2020).

W styczniu 2021 r., zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT uznali za niezasadne objęcie refundacją tisagenlecleucelu w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem **ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B** (ICD-10: C91.0)”. Podkreślono, że dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne w długiej perspektywie czasowej, gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA, które jest nadal prowadzone (jedyne, którego wyniki zostały opublikowane). Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dzieci od urodzenia, niemniej tylko jeden pacjent (0,5%) w próbach dla Kymriah® miał mniej niż dwa lata. Tym samym brak jest dowodów w zakresie efektywności klinicznej produktu Kymriah® dla populacji najmłodszych dzieci (Stanowisko RP 7/2021, Rekomendacja 7/2021).

W sierpniu 2021 roku, Agencja pozytywnie oceniła terapię CAR-T pod kątem umieszczenia jej w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. W argumentacji decyzji wskazano, że terapia adopcyjna komórkami CAR-T jest bardzo innowacyjną, spersonalizowaną i skuteczną terapią u **pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka**, która może prowadzić do pełnego wyleczenia. Podkreślono także, że Rada popiera inwestowanie w modyfikowanie limfocytów T w Polsce oraz stosowanie technologii w ośrodkach, które posiadają doświadczenie w stosowaniu CAR-T (Opinia RP 119/2021).

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla tisagenlecleucelu (Kymriah®). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <https://awttc.nhs.wales/>

- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>

W wyniku powyższego przeglądu zidentyfikowano 8 Agencji HTA/instytucji działających w ochronie zdrowia, które opublikowały informacje dotyczące rekomendacji refundacyjnych/analiz klinicznych i ekonomicznych dla tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego (Tab. 16). W latach 2022 - 2023, opublikowano 1 pozytywną (HAS 2022) rekomendację refundacyjną. Proces przygotowywania rekomendacji refundacyjnej toczy się w 2 agencjach - kanadyjskiej CADTH i irlandzkiej NCPE (CADTH 2023, NCPE 2022). Ze względu na brak przedłożenia dowodów niezbędnych do przeprowadzenia oceny, brytyjska NICE nie wydała rekomendacji, a szkocka SMC wydała rekomendację negatywną (NICE 2022, SMC 2022). Walijska agencja AWMSG przerwała proces przygotowywania rekomendacji refundacyjnej z powodu braku wydania oceny NICE (AMWSG 2022). Na stronach niemieckich agencji oceny technologii medycznych odnaleziono analizę kliniczną i ekonomiczną produktu leczniczego Kymriah (G-BA 2022, IQWIG 2022).

W 2022 r. francuska Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację refundacyjną dla tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia, u których doszło do oporności lub nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymującego lub u których doszło do nawrotu choroby po autotransplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych, tylko po wyczerpaniu wszystkich opcji terapeutycznych. W uzasadnieniu rekomendacji podkreślono, że we Francji częstość występowania FL szacuje się na 3 066 nowych przypadków, z czego 54% występuje u mężczyzn, a przeżycie całkowite wynosi 11,5 roku w II linii, 8,8 roku w III linii i 5,3 roku w IV linii leczenia. Komisja podkreśla brak odpowiedniego leczenia dla danego wskazania, gdy wszystkie istniejące opcje leczenia zostały wyczerpane oraz wskazuje, że w takiej sytuacji wdrożenie leczenia tisagenlecleucelem nie może być odroczone (HAS 2022).

Tab. 16. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla tisagenlecleucelu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Dostępne rekomendacje</b>		
HAS 2022 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym po co najmniej dwóch liniach leczenia, którzy mają oporną na leczenie chorobę lub nawrót w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia podtrzymują-	HAS przyznało pozwolenie na wcześniejszy dostęp do tisagenlecleucelu we wnioskowanym wskazaniu. Komisja wskazuje, że we Francji częstość występowania FL szacuje się na 3 066 nowych przypadków, z czego 54%

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	cego lub w nawrocie po autologicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych.	występuje u mężczyzn, a przeżycie całkowite wynosi 11,5 roku w II linii, 8,8 roku w III linii i 5,3 roku w IV linii leczenia. Komisja podkreśla brak odpowiedniego leczenia dla danego wskazania, gdy wszystkie istniejące opcje leczenia zostały wyczerpane oraz wskazuje, że w takiej sytuacji wdrożenie leczenia tisagenlecleucelem nie może być odroczone.
G-BA 2022 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	G-BA odnosi się do korzyści wynikających z terapii tisagenlecleucelem i określił liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia. G-BA przyjął, że liczba pacjentów rocznie wyniesie około 650 - 690, a roczne koszty terapii tisagenlecleucelem na pacjenta mogą wynieść 265 000,00 €.
IQWiG 2022 (Niemcy)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia tisagenlecleucelem w ramach wnioskowanego wskazania oszacowano na 647 - 686. Roczny koszt terapii tisagenlecleucelem jednego pacjenta oszacowano na 265 000,00 €.
<b>Rekomendacje w trakcie realizacji</b>		
CADTH 2023 (Kanada)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie (R/R) chłoniakiem pęcherzykowym (FL) po dwóch lub więcej liniach terapii	Wniosek wraz z niezbędnymi dowodami został przedłożony do przeprowadzenia oceny z dniem 01.02.2023 roku.
NCPE 2022 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub więcej liniach leczenia	NCPE zaleca wykonanie pełnej oceny technologii w celu oceny skuteczności i efektywności kosztowej tisagenlecleucelu w porównaniu z obecnym standardem leczenia. Obecnie Agencja oczekuje na przedłożenie pełnego raportu HTA.
<b>Brak przedłożonych dowodów przez podmiot odpowiedzialny</b>		
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie chłoniaka grudkowego po dwóch lub większej liczbie terapii	NICE nie jest w stanie wydać rekomendacji. Wynika to z faktu, iż podmiot odpowiedzialny potwierdził, że nie zamierza przedkładać dowodów do oceny. Podmiot odpowiedzialny uważa, że jest mało prawdopodobne, aby wnioskowana technologia była opłacalnym wykorzystaniem zasobów NHS w oparciu o obecną cenę w istniejących wskazaniach.
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	Ze względu na brak przedłożenia dowodów niezbędnych do przeprowadzenia oceny, tisagenlecleucel nie jest rekomendowany do stosowania w Szkocji.
<b>Przerwany proces przygotowywania rekomendacji</b>		
AWMSG 2022 (Walia)	Leczenie nawracającego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (FL) po dwóch lub więcej liniach leczenia systemowego	Proces przygotowywania rekomendacji został przerwany z powodu braku wydania oceny NICE.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82) jest 26 substancji czynnych (Obwieszczenie MZ 2023).

We wskazaniu oznaczonym kodem ICD-10: C82, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są następujące substancje czynne w ramach programu lekowego:

- B.12 „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82; C83; C85)” - obinutuzumab (zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w drugiej i kolejnych liniach).

W ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) (ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9), z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowane są:

- siarczan bleomycyny,
- karboplatyna,
- chlorambucyl,
- cisplatyna,
- kladrybina,
- cyklofosfamid,
- cytarabina,
- dakarbazyna,
- doksorubicyna,
- doksorubicyna liposomalna,
- epirubicyna,
- etopozyd,
- fludarabina,
- gemcytabina,
- ifosfamid,
- melfalan,
- merkaptopuryna,
- metotreksat,
- oksaliplatyna,
- pegaspargas,
- rytuksymab,
- tioguanina,
- winkrystyna,

- hydrochlorek bendamustyny,
- pleryksafor.

W leczeniu chłoniaka grudkowego, dodatkowe kryteria odnośnie wskazania refundacyjnego dotyczą:

- gemcytabiny - w przypadku pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe,
- hydrochlorku bendamustyny - w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia:
  - oporności na rytuksymab lub
  - wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii lub
  - przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny - leczenie I linii.

## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym tisagenlecleucelu (Kymriah®) jest leczenie nawrotowego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego u dorosłych pacjentów, którzy byli leczeni co najmniej dwoma schematami leczenia zaawansowanej choroby (tj. w terapii 3+L),

Dla pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego

, wymienione kryteria spełnia terapia standardowa, która ma charakter paliatywny i nie stanowi opcji stwarzającej szansę na wyleczenie.

Obecnie w Polsce terapia standardowa chłoniaka grudkowego obejmuje chemioterapię. Spośród schematów terapeutycznych wymienianych przez wytyczne kliniczne w leczeniu FL, obecnie dostępnych i finansowanych w Polsce jest 26 substancji czynnych. W ramach programu lekowego B.12, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowana jest 1 substancja czynna - obinutuzumab, stosowany zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i w drugiej i kolejnych liniach. W ramach katalogu chemioterapii, z poziomem odpłatności bezpłatnie, refundowanych jest 25 substancji czynnych: siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, ifosfamid, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspargas, rytuksymab, tioguanina, winkrystyna, hydrochlorek bendamustyny, pleryksafor (Obwieszczenie MZ 2023).

Zaktualizowane w 2020 roku wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w leczeniu choroby odpornej/nawrotowej rekomendują zastosowanie kopanlizybu lub duwelisybu w sytuacji nawrotu/oporności po 2 wcześniejszych liniach leczenia. Obecnie substancje te nie są finansowane w Polsce. Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości z lutego 2022 roku, duwelisyb nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności zarówno we wskazaniu chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcze-

śniejszymi terapiami układowymi, jak i przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) po wcześniejszym zastosowaniu co najmniej dwóch terapii (Opinia RP 25/2022). Kopanlizyby nie był do tej pory oceniany przez AOTMiT.

Europejskie wytyczne kliniczne wskazują, że w przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III - IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia, u osób w wieku < 65 r.ż. rekomendowane jest zastosowanie immunochemioterapii, leczenia rytuksymabem, terapii skojarzonej rytuksymabem + lenalidomidem, a w wybranych przypadkach zastosowanie auto-SCT (wczesny nawrót lub transformacja), radioimmunoterapii, terapii idelalizybem oraz zastosowania allo-SCT (ESMO 2020). Rekomendowane jest także rozważenie HDT-ASCR (*high-dose therapy with autologous stem cell rescue*) u sprawnych osób z nawrotem FL, które osiągają drugą lub kolejną remisję (BSH 2020).

Amerykańskie wytyczne kliniczne przypisują poziom rekomendacji 2a dotyczący zastosowania w trzeciej i kolejnych liniach leczenia inhibitorów PI3K - kopanlizybu, inhibitorów EZH2 - tazemetostatu (dodatnia mutacja EXH, EZH2 typu dzikiego lub nieznana choroba nawrotowa/oporna u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia) oraz terapii CD-19 CAR-T (aktykaptagen cyloleucel, tisagenlecleucel) i bispecyficznej terapii angażującej komórki T (mosunetuzumab-axgb) (NCCN 2023). Wytyczne podkreślają, że opieka paliatywna, objawowa jest zwykle najlepszą opcją dla pacjentów, którzy byli oporni na dwa ostatnie schematy leczenia, tych z zajęciem OUN lub tych z wynikiem 3-4 w skali ECOG (AHS 2022).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Dostępne wytyczne kliniczne nie wskazują na wiodące schematy leczenia, wobec czego należy uznać, że komparatorem dla tisagenlecleucelu będzie terapia standardowa (SoC) obejmująca różnego rodzaju schematy chemioterapii ratunkowej zalecane przez wytyczne i finansowane w Polsce ze środków publicznych.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 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 (AOTMiT 2016).

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 klinicznej 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 co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W 2022 roku, Europejska Agencja Leków opracowała dokument uzasadniający wskazanie do stosowania tisagenlecleucelu w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (FL) po dwóch lub więcej liniach leczenia, którzy są oporni na leczenie lub u których wystąpił nawrót choroby. Decyzja EMA została podjęta w oparciu o wyniki pochodzące z jednoramiennego badania klinicznego fazy 2 - E2202. Do badania kwalifikowano dorosłych pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat z FL stopnia 1, 2 lub 3A, którzy byli oporni na leczenie systemowe drugiej lub kolejnej linii (w tym przeciwciała anty-CD20 i środek alkilujący) lub u których wystąpił nawrót choroby w ciągu 6 mies. po zakończeniu drugiej lub późniejszej linii leczenia systemowego lub nawrót podczas leczenia podtrzymującego przeciwciałem anty-CD20 (po co najmniej dwóch liniach terapii) lub w ciągu 6 mies. po zakończeniu leczenia podtrzymującego lub nawrót po autologicznym HSCT. W badaniu oceniano punkty końcowe takie jak wskaźnik całkowitej odpowiedzi na leczenie (ang. *complete response rate*, CRR), odsetek pacjentów, u których odnotowano całkowitą odpowiedź na leczenie (ang. *overall response rate*, ORR), czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of response*, DOR), przeżycie bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS), przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) oraz bezpieczeństwo stosowania terapii (EMA 2022).

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że tisagenlecleucel wywołuje silną odpowiedź u pacjentów z FL. Poważne działania niepożądane występują u większości chorych i mogą obejmować zespół uwalniania cytokin. Są one jednak możliwe do opanowania w przypadku dostępności odpowiednich środków. Europejska Agencja Leków (EMA) uznała zatem, że korzyści płynące ze stosowania tisagenlecleucelu przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE (EMA 2022a).

W wytycznych opublikowanych zarówno przez EMA, jak i FDA, dotyczących punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych leków przeciwnowotworowych, wymieniana jest ocena przeżycia całkowitego (OS). OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, który umożliwia bezpośrednią ocenę korzyści wynikających z leczenia. Pełna ocena OS nie zawsze jest możliwa ze względu na oczekiwane długie przeżycie pacjentów, co wiązałoby się z prowadzeniem



długiego okresu obserwacji w badaniu klinicznym. W związku z tym wśród pierwszorzędowych punktów końcowych, które oceniane są dla terapii przeciwnowotworowych, analizie poddaje się również przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Istotne jest również przeprowadzenie oceny odpowiedzi na leczenie - wskaźnik odpowiedzi krótkoterminowej stanowi obiektywna odpowiedź kliniczna (ang. *objective response rate*, ORR). Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby (EMA 2019, FDA 2018).

Mając na uwadze powyższe informacje, ocena skuteczności w opracowywanej analizie zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- ogólna odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa),
- czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR),
- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS),
- punkty końcowe raportowane przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PROs).

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie raportowanych w badaniach zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016, poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 18) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

**Tab. 18 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno - kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest / posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tisagenlecleucelu (Kymriah®) w leczeniu nawracającego/opornego na leczenie chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego (tj. w terapii 3+L) w porównaniu do terapii standardowej o charakterze ratunkowym.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy dorosłych pacjentów z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z nawracającym/opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (ang. <i>relapsed/refractory follicular lymphoma</i> , R/RFL), którzy otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego
Interwencja (I)	tisagenlecleucel (Kymriah®)
Komparator (C)	Terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie według oceny niezależnej komisji,</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie,</li> <li>• przeżycie wolne od progresji choroby,</li> <li>• przeżycie całkowite.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrolowane badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• jednoramienne badania kliniczne,</li> <li>• badania obserwacyjne.</li> </ul>

## 8 Aneks

### 8.1 Uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT

Tab. 20 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania tisagenlecleucelu (Kymriah®) we wskazaniach innych niż leczenie chłoniaka grudkowego.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<b>Wskazanie złożone - ostra białaczka limfoblastyczna i chłoniak rozlany z dużych komórek B</b>			
Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 r.	<p>Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie, która znajduje się w fazie nawrotu po transplantacji lub w fazie drugiego bądź kolejnego nawrotu u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w wieku do 25 roku życia łącznie</p> <p>Nawrotowy lub oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużych komórek B, po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego u osób dorosłych</p>	<p><b>Opinia:</b> W ocenie Rady, za technologie lekowe o wysokiej wartości klinicznej uznaje się w pierwszej kolejności CAR-T (terapia adoptywna komórkami CART) w ostrej białaczce limfoblastycznej i w niektórych typach chłoniaka (produkty lecznicze Tecartus, Kymriah®, Yescarta).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Technologie lekowe, oceniane pod kątem ich umieszczenia w wykazie, charakteryzują się dużą różnorodnością chorób, jakością i dojrzałością wyników badań naukowych oraz poziomem zaspokojenia potrzeb zdrowotnych. CAR-T (terapia adoptywna komórkami CAR-T): jest to bardzo innowacyjna, spersonalizowana i skuteczna terapia u pacjentów z ostrymi białaczkami oraz niektórymi typami chłoniaka, która może prowadzić do pełnego wyleczenia. Rada popiera inwestowanie w modyfikowanie limfocytów T w Polsce oraz stosowanie technologii w ośrodkach, które posiadają doświadczenie w stosowaniu CAR-T.</p>	-
<b>Ostra białaczka limfoblastyczna</b>			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 7/2021 z dnia 30 stycznia 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) dyspersja do infuzji, 1,2 x 10<sup>6</sup> - 6 x 10<sup>8</sup> komórek, 1, worek, EAN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne w długiej perspektywie czasowej, gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA, które jest nadal prowadzone (jedyne, którego wyniki zostały opublikowane). Wnioskowane wskazanie obejmuje populację dzieci od urodzenia, niemniej tylko jeden pacjent (0,5%) w próbach dla Kymriah® miał mniej niż dwa lata. Tym samym brak jest dowodów w zakresie efektywności klinicznej produktu Kymriah® dla populacji najmłodszych dzieci. Wnioskowane wskazanie obejmuje populację pacjentów do 25 roku życia z B-ALL z obecnym chromosomem Philadelphia oraz pacjentów bez tego chromosomu. Do badań dla TIS kwalifikowano obie wskazane subpopulacje, jednocześnie nie przedstawiono dla nich odrębnych wyników</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)” na dotychczas proponowanych warunkach. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> niniejsza rekomendacja odnosi się do CAR-T w produkcji leczniczym Kymriah® stosowanej w ocenianym wskazaniu i nie odnosi się do innych terapii CAR-T. Pod uwagę wzięto fakt, że lek jest oceniany we wskazaniu ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (B-ALL), która jest najczęstszą postacią białaczki u dzieci, stanowi około 75-80% rozpoznań i w Polsce rozpoznaje się ją co roku u około 350 osób na 1 mln dzieci. Zważono, że choroba dotyczy ograniczonej populacji, a rokowanie w niej jest niepomyślne. Siłę wnioskowania o skuteczności terapii osłabia jakość przedstawionych dowodów naukowych (badania jednoramienne, II fazy, bez grupy kontrolnej i bez randomizacji) oraz fakt, że 2 z trzech badań są dostępne wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. Ponadto względem dokonanej w ubiegłym roku oceny przedmiotowej terapii w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej, aktualne pozostają wątpliwości względem dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii, gdyż wyniki w postaci pełnotekstowej pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 r.</p> <p>Opinia nr 6/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah® (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu, lek Kymriah® ma być zastosowany u pacjenta pediatrycznego (11 lat), ze stwierdzoną ostrą białaczką limfoblastyczną, u którego wcześniej zastosowano następujące terapie: • Protokół ALLIC BFM 2009 (HRG); • Protokół IntReALL 2010 (Badanie International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010); • Blincyto (2 cykle); • Cly/Cy/Eto (klofarabina, cyklofosfamid, etopozyd); • Dazatynib; • Alemtuzumab (cykl 5-dniowy). U pacjenta nie przeprowadzono allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Rada nie posiada informacji o występowaniu u pacjenta ekspresji CD19, ale zakłada że, ze względu na wnioskowaną terapię, jest ona obecna.</p> <p>Ocena technologii w ramach dostępu ratunkowego nie obejmuje analizy efektywności kosztowej interwencji. Wątpliwości Rady budzi podejmowanie decyzji o zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych w sytuacji dużej niepewności co do rzeczywistych kosztów jej stosowania oraz potencjalnie bardzo wysokiego obciążenia płatnika publicznego. Zgodnie z ChPL, terapia powinna być prowadzona wyłącznie w certyfikowanych ośrodkach.</p>	<p><b>Opinia:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań. Między innymi wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL). Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah® u pacjentów z ALL oraz DLBCL gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023. Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne, gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznego II fazy o akronimie ELIANA. Takie badania mają niską wiarygodność, gdyż nie posiadają grupy kontrolnej z losowym doбором, który to rodzaj badań (randomizowane badanie kontrolowane) wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie efektywności klinicznej (tym samym brak jest możliwości oszacowania dokładnej</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
			wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową). Dodatkowo poziom niepewności zwiększa mała liczebność próby.
<b>Chłoniak rozlany z dużych komórek B</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 r.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucelum), dyspersja do infuzji, 1,2 x 10<sup>6</sup> - 6 x 10<sup>8</sup> komórek, 1 worek, kod EAN: 05909991384388, w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” na dotychczas proponowanych warunkach. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p>bezpłatnie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>W badaniu JULIET, prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego po 12 miesiącach wynosiło 48,2%, po 2 latach 40,4%, natomiast po 3 latach od momentu infuzji - 36,2%. W przypadku komparatora, dla połączonych danych z obu ramion badania CORAL, prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wyniosło 30,4%.</p> <p>Główne argumenty decyzji • Skuteczność w nieuleczalnej dotychczas chorobie - III linia leczenia DLBCL, • Rekomendacje międzynarodowych towarzystw naukowych, • Terapia ostatniej szansy dla pacjentów, którzy wyczerпали obecne możliwości leczenia.</p> <p>W związku z wątpliwościami dot. efektywności kosztowej nowej, słabo poznanej procedury, należy rozważyć finansowanie programu w ramach środków z Funduszu Medycznego, przeznaczonych na innowacyjne technologie, i specjalny nadzór Ministra Zdrowia nad tym programem.</p>	<p>siłę wnioskowania o skuteczności terapii osłabia jakość przedstawionych dowodów naukowych (badania jednoramienna, II fazy, bez grupy kontrolnej i bez randomizacji). na poziom niepewności wpływa krótki okres obserwacji w badaniach, a dane z badania JULIET dotyczące najdłuższego okresu obserwacji (mediana 40,3 mies.) dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych i tylko dla wybranych punktów końcowych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Kymriah® (tisagenlecleucel, TIS) z wybranym komparatorem, tj. chemioterapią ratunkową we wnioskowanym wskazaniu. Analizę kliniczną przeprowadzono zatem w oparciu o jakościowe zestawienie wyników badań dla tisagenlecleucelu (JULIET i A2101J) oraz komparatora (badania CORAL). Zwrócono również uwagę na efekty zdrowotne dotyczące bezpieczeństwa. Zgodnie z wynikami badania JULIET zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich poddanych analizie pacjentów (111 osób), przy czym 89% z nich miało prawdopodobny związek z leczeniem. Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia nasilenia wystąpiły u 89% chorych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 r.</p> <p>Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah® (tisagenlecleucel), dyspersja do infuzji, we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7).</p>	<p><b>Opinia:</b></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki</p>



Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p><b>Uzasadnienie opinii:</b>            Głównym argumentem przemawiającym za zasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah® (tisagenlecleucel), w DLBCL byłaby udowodniona skuteczność interwencji. Brak jest jednak dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo średnioterminowe leku Kymriah®, przedstawionych w publikacjach pełnotekstowych. Koszt terapii jest skrajnie wysoki, a jego składowe są nieprzejryste. Wytyczne nie wykluczają możliwości zastosowania na tym etapie innego schematu chemioterapii</p>	<p>B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.  <b>Uzasadnienie opinii:</b>            Wnioskowany produkt leczniczy został zarejestrowany warunkowo, co oznacza, że na podmiot odpowiedzialny nałożono obowiązek przeprowadzenia 5 dodatkowych badań. Między innymi wnioskodawca powinien przeprowadzić i przedłożyć badanie w oparciu o dane z rejestru choroby u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) i DLBCL. Pozostałe badania dotyczą dalszej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Kymriah® u pacjentów z ALL oraz DLBCL gdzie publikację wyników zaplanowano na 2022-2023. Dowody naukowe na skuteczność wnioskowanej technologii są mało wiarygodne gdyż pochodzą z jednego jednoramiennego badania klinicznym II fazy o akronimie JULIET. Takie badania mają niską wiarygodność, gdyż nie posiadają grupy kontrolnej z losowym doborem, który to rodzaj badań (randomizowane badanie kontrolowane) wyznacza standard dowodu naukowego w ocenie efektywności klinicznej (tym samym brak jest możliwości oszacowania dokładnej wielkości korzyści ze stosowania tisagenlecleucelu w porównaniu z chemioterapią ratunkową). Dodatkowo poziom niepewności zwiększa mała liczebność próby.            Ponadto, należy wskazać, że stosunkowo niewielka liczba pacjentów w badaniu JULIET odpowiadała charakterystyce klinicznej wnioskowanej populacji (stan po II liniach immunochemioterapii oraz</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
			transplantacji auto-HSCT). Odsetek pacjentów w badaniu po 2 liniach terapii przeciwnowotworowej wynosił 44% (49 pacjentów), natomiast odsetek pacjentów po auto-HSCT 49% (54 pacjentów). Dane przedstawione w publikacji źródłowej nie umożliwiają wnioskowania jaki był odsetek pacjentów, którzy przeszli jednocześnie II linie terapii systemowej oraz auto-HSCT.

Tab. 21 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia chłoniaka grudkowego preparatami innymi niż tisagenlecleucel (Kymriah®).

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<b>Duvelisyb (Copiktra)</b>			
Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 r.	Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności preparatu Copiktra (duvelisyb) we wskazaniu: chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: • Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. • Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. • Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. • Istotność najważniejszego punktu końcowego. • Jakość dostępnych dowodów naukowych. Rada przyznawała wagi poszczególnym kryteriom, w zależności od rodzaju wskazań oraz charakterystyki danych klinicznych. Wyboru dokonywano spośród technologii przedstawionych w raporcie AOTMiT, które Europejska Agencja Leków zarejestrowała jako leki służące do terapii chorób nowotworowych lub określonych jako sieroce w okresie od 27 listopada 2020 r. do 26 listopada 2021 r. Technologie rekomendowane podzielono na 3 kategorie - A (rekomendowane w pierwszej kolejności), A/B (rekomendowane w drugiej kolejności) i B (rekomendowane w trzeciej kolejności). Technologie, które uzyskały najniższą ocenę w opinii Rady uznano za nierekomendowane.</p>	-
<b>Lenalidomid (Revtimid)</b>			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 r.</p> <p>Opinia nr 97/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. AOTMiT</p>	<p>Chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid), kapsułki twarde à 10 mg, we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Dobrej jakości dowody naukowe w postaci wyników randomizowanych badań klinicznych II i III fazy wskazują na prawdopodobną skuteczność lenalidomidu w terapii skojarzonej z rytuksymabem, we wnioskowanym wskazaniu. Jest to jednocześnie wskazanie zarejestrowane. Poważne działania niepożądane występują stosunkowo często. Należą do nich między innymi: reakcja typu „tumour flare”, neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia i limfopenia.</p>	<p><b>Opinia:</b> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> stosowanie terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią wiązało się ze statystycznie istotnym wydłużeniem: przeżycia całkowitego u pacjentów z chłoniakiem grudkowym, mediana przeżycia wolnego od progresji (39,4 mies. vs 13,9 mies.), mediana przeżycia wolnego od zdarzeń (39,4 mies. vs 13,8 mies.), mediana czasu trwania odpowiedzi (36,6 mies. vs 15,5 mies.). Szacowane prawdopodobieństwo 2-letniego przeżycia wyniosło 95% [95%CI: 90%; 98%] w grupie LEN+RTX i 86% [95%CI: 79; 91] w grupie PLC+RTX. Wykazano również wyższość terapii skojarzonej nad monoterapią w zakresie: całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR - ang. overall response rate) - 80% vs 55%, odpowiedzi całkowitej (CR - ang. complete response) - 51% vs 29%. Badanie II fazy porównujące leczenie lenalidomidem z leczeniem skojarzonym lenalidomidem i rytuksymabem w populacji pacjentów z nawracającym chłoniakiem grudkowym. W badaniu wykazano wyższość terapii skojarzonej nad monoterapią w zakresie: ORR (76,1% vs 53,3%); CR (39,1% vs 20,0%). Mediana czasu do progresji u pacjentów stosujących terapię skojarzoną była istotnie statystycznie dłuższa (2 lata vs 1,1 roku). Autorzy badania podają, iż przeżycie całkowite było podobne w obu ramionach.</p>
<b>Obinutuzumab (Gazyvaro)</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2018 z dnia 23 lipca 2018 r.</p> <p>Rekomendacja nr 71/2018 z dnia 25 lipca 2018 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. à 40 ml, kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Uwzględniając najaktualniejsze dane nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie: przeżycia całkowitego, jakości życia, ogólnej odpowiedzi na</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p>Odnalezione dowody naukowe są umiarkowanej jakości i nie wskazują na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w zakresie przeżycia całkowitego oraz jakości życia ocenianej skalą FACT-Lym i EuroQol-5D (EQ-5D) w obserwowanym okresie. Zawarte w analizie wnioskodawcy sugestie dotyczące korzyści w zakresie przewidywanego przeżycia całkowitego oparte są na obliczeniach pośrednich, opartych wyłącznie o wyniki PFS. Przyjęte wartości użyteczności nie są wystarczająco uzasadnione. W zakresie bezpieczeństwa zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w zakresie zdarzeń niepożądanych na niekorzyść wnioskowanej technologii. Szczególnie istotna wydaje się niekorzystna różnica w zakresie zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 i wyższych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zwiększonego ryzyka wyindukowania drugiego nowotworu.</p>	<p>leczenie. Natomiast istotną statystycznie przewagę wnioskowana interwencja w ocenie niezależnej komisji, wykazała w zakresie (w populacji ogólnej): przeżycia wolnego od progresji, całkowitej odpowiedzi na leczenie (w ocenie z wykorzystaniem PET). Analiza bezpieczeństwa wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść omawianej technologii w zakresie: zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu (99,7% vs 98%), zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i powyżej (75,5% vs 68,5%), ciężkich zdarzeń niepożądanych (47,2% vs 41,2%). Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie w zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia 5. Interpretując powyższe wyniki należy mieć na względzie fakt, iż w badaniu GALLIUM, nie analizowano skuteczności poszczególnych schematów leczenia (interwencja lub komparator skojarzone z bendamustyną, CHOP lub CVP), lecz wszystkich tych schematów łącznie. Udziały zaś tych schematów w badaniu odbiegają od polskiej praktyki klinicznej, ponieważ chemioterapią najczęściej kojarzoną z interwencją i komparatorem była w badaniu bendamustyna (57,4% w ramieniu OBI i 56,7% w ramieniu RTX), która w Polsce jest najrzadziej stosowana. Mając na uwadze powyższe należy podkreślić, że uwzględniając wyniki pacjentów którzy stosowali schemat CHOP lub CVP nie wykazano aby wnioskowana interwencja istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia progresji.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 r.</p> <p>Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Obinutuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi CD20. Stanowi on modyfikację przełomowego leku, jakim był rytuksymab, osiągniętą przez zastosowanie innego rodzaju przeciwciała monoklonalnego, co teoretycznie powinno zwiększyć jego cytotoksyczność. Lek znajduje zastosowanie u chorych opornych na rytuksy-</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”, pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu, który pozwoli zmniejszyć ryzyko po stronie płatnika publicznego wynikające z ograniczeń analiz, np. poprzez zaproponowanie mechanizmu opartego na efektach zdrowotnych.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> e dostępne dowody uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu chłoniaka grudkowego, w przypadku chorych u</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p>mab. Dowody naukowe w postaci 1 randomizowanego badania są wciąż niewystarczające. Brakuje dowodów na długoterminową skuteczność terapii. Ta grupa chorych może wciąż korzystać z innych schematów chemioterapii. Lek jest wprawdzie efektywny kosztowo ale jego potencjalny wpływ na budżet płatnika publicznego jest duży.</p>	<p>których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab. stosowanie obinutuzumabu w połączeniu z bendamustyną w porównaniu z monoterapią bendamustyną wiązało się z uzyskaniem istotnie statystycznie lepszych wyników dla większości ocenianych punktów końcowych, między innymi dla: przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji, czasu trwania odpowiedzi. Jednakże było to badanie niezaślepienie, co zmniejsza wiarygodność uzyskanych wyników, chociaż należy mieć na uwadze, że większość wyników była oceniana przez niezależny komitet oceniający (zaślepienie). Dodatkowym, istotnym w kontekście oceny wyników leczenia obinutuzumabem ograniczeniem jest fakt, że w badaniu w ramieniu komparatora aktywne leczenie stosowano wyłącznie w fazie indukcji, zaś po niej pacjenci podlegali jedynie obserwacji, co może wpływać na obserwowaną wyższą skuteczność wnioskowanej terapii (w ramieniu ocenianej interwencji aktywne leczenie podtrzymujące było prowadzone przez cały czas). Ponadto brak jest badań porównujących wnioskowaną interwencję z innymi rekomendowanymi technologiami, które w polskich warunkach są refundowane ze środków publicznych (liczne schematy chemioterapii).</p>
<b>Tiuksetan ibrytumomabu</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>C82 (chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)); C82.0 (z małych komórek z wpułkonym jądrem, guzkowy); C82.1 (mieszany z małymi komórkami z wpułkonym jądrem z dużymi komórkami, guzkowy); C82.2 (z dużymi komórkami, guzkowy); C82.7 (inne postaci chłoniaka nieziarniczego guzkowego); C82.9 (chłoniak</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem jednoczesnego finansowania rytuksymabu, stanowiącego konieczne uzupełnienie podawania ibrytumomabu tiuksetanu. Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Ibrytumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	nieziarniczny guzkowaty (grudkowy, nieokreślony)	Ibritumomab tiuksetanu jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Mimo tego, iż badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibritumomabu tiuksetanu, w chłoniakach objętych rozpoznaniem C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, są niskiej jakości (w większości jednoramienne badania obserwacyjne), a wnioskowanie na ich podstawie o jego skuteczności i bezpieczeństwie jest ograniczone, jest to jedyne leczenie pozwalające na wydłużenie czasu do progresji w wybranej grupie chorych z chłoniakiem grudkowym. Rada jest świadoma wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa leczenia ibritumomabem tiuksetanu, związanych z podwyższonym ryzykiem ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA - 2013).	CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub pacjentów z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem. Odnalezione badania kliniczne potwierdzające użyteczność ibritumomabu tiuksetanu w chłoniakach są niskiej jakości, jednakże należy mieć na uwadze fakt, że jest to leczenie pozwalające na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych z grudkowym chłoniakiem nieziarnicznym. Leczenie ibritumomabem tiuksetanu wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku, w wyniku ekspozycji na 90Y (informacja Agencji ds. Żywności i Leków w USA - 2013). Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.
<b>Oksaliplatyna</b>			
Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 r.	Ziarnica złośliwa (C81), chłoniak grudkowy (C82), chłoniak nieziarniczny rozlany (C83), obwodowy i skórny chłoniak z komórek T (C84), inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego (C85), nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (C22), nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego (C23), nowotwór złośliwy innych i	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> C82 Chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy) - wytyczne ESMO 2021 wskazują na możliwość zastosowania schematów opartych na platynie w fazie indukcyjnej terapii nawrotowego chłoniaka grudkowego. Wytyczne PTOK 2020 i NCCN 2021 nie odnoszą się do stosowania oksaliplatin w tym wskazaniu. Odnalezione przez analityków AOTMiT badania Shade 2019 i Lignon 2010 dokumentują aktywność kliniczną oksaliplatin w omawianym wskazaniu.</p>	-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	nieokreślonych części dróg żółciowych (C24)		
Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 r.	Wskazania inne niż określone w ChPL, które obejmują następujące kody ICD-10: C81. rozszerzenia (0, 1, 2, 3, 7, 9); C82. rozszerzenia (0, 1, 3, 7, 9); C83. rozszerzenia (0, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9); C84. rozszerzenia (0, 1, 2, 3, 4, 5); C85. rozszerzenia (0, 1, 7, 9); C22 rozszerzenie (1); C23; C24 rozszerzenia (0,1,8,9)	<p><b>Opinia:</b> W odniesieniu do pozostałych rozpoznań (C82 Chłoniak niezziarniczny guzkowy [grudkowy]; C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy; C82.1 Mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem i z dużych komórek, guzkowy; C82.2 z dużych komórek, guzkowy; C82.7 Inne postacie chłoniaka niezziarnicznego guzkowego; C82.9 Chłoniak niezziarniczny guzkowy, nieokreślony) Rada Przejrzystości nie jest w stanie zaopiniować objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach inne niż określone w ChPL.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Rada Przejrzystości nie jest w stanie zaopiniować z uwagi na szczupłość materiału analitycznego, który z uwagi na krótki czas realizacji objął jedynie przegląd wytycznych klinicznych. W związku z powyższym, technologie obejmujące zastosowanie oksaliplatyny w powyższych wskazaniach powinien być oceniony przez Radę powtórnie, po przygotowaniu raportu AOTMT obejmującego pełny przegląd systematyczny.</p>	-
Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 r.	Chłoniak rozlany z dużych komórek B - DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), chłoniak grudkowy - transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B - Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną oksaliplatyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak grudkowy - transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7).</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Chłoniak grudkowy - Odnalezione wytyczne polskie z 2013 r., europejskie z 2016 r. i brytyjskie z 2017 r. nie wskazują na możliwość stosowania oksaliplatyny w terapii pacjentów, u których doszło do transformacji chłoniaka grudkowego w DLBCL. Polskie wytyczne wskazują na możliwość stosowania terapii wykorzystywanych w leczeniu DLBCL, europejskie wytyczne wskazują na schematy oparte na antracyklinie (R-</p>	-



Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81)	CHOP), natomiast brytyjskie wytyczne wskazują na możliwości stosowania terapii konsolidacyjnej z przeszczepem, jednak nie wskazują konkretnych substancji.	
<b>Peginterferon alfa-2b</b>			
Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 r.	Wskazania pozarejestrycyjne, w tym C82 chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestrycyjnych w tym C82 chłoniak grudkowy.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Nie zidentyfikowano wystarczających dowodów naukowych wskazujących na pozytywny bilans między skutecznością a ryzykiem stosowania peginterferonów w poszczególnych wskazaniach wymienionych w zleceniu. Rada bierze pod uwagę fakt, że niemożliwe było oszacowanie efektów obciążenia budżetu w wyniku pozytywnej decyzji. W chwili obecnej chorzy mają dostęp do interferonów w formie niepegylowanej.</p>	-
<b>Hydrochlorek bendamustyny</b>			
Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r.	chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu (C82.0, C82.1, C82.7, C83.0, C83.1, C83.2, C83.8, C83.9, C85.7, C85.9, C88.0) oraz chłoniaki z komórek płaszczka (C83.1, C85,7) - leczenie I linii w przypadku istnienia przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny;	<p><b>Opinia:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną bendamustinum hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w ramach grupy limitowej „1115.0, Bendamustyna” i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b> Słabej/umiarkowanej jakości dowody naukowe, przede wszystkim badania jednoramienne i pojedyncze badania randomizowane, prowadzone w większości na ograniczonych liczebnie populacjach chorych, bezpośrednio lub pośrednio wskazują na skuteczność bendamustyny we wnioskowanych</p>	-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	wznowa lub progresja choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii; chłoniaki z obwodowych komórek T (C84.2, C84.4, C84.5) - oporność lub wznowa po leczeniu I linii.	wskazaniach pozarejestacyjnych. Bendamustyna wykazuje w nich zadowalającą skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa. Brak jest dostępnych analiz farmakoekonomicznych pozwalających bezpośrednio ocenić efektywność kosztową interwencji w Polsce, jednak analizy farmakoekonomiczne zastosowania bendamustyny z rytuksymabem u chorych z chłoniakami nie-hodgkinowskimi prowadzone w innych krajach pozwalają pośrednio sądzić o jej zadowalającej efektywności kosztowej.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2013, 48/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C82, C85, C88.0)	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg (kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Mimo braku odpowiedniej jakości wyników badań nad różnymi aspektami terapeutycznego stosowania bendamustyny, co stanowiło trudność w przeprowadzeniu wiarygodnej analizy tego zagadnienia zarówno dla wnioskodawcy jak i dla AOTM, w dostępnych opracowaniach zwraca uwagę wysoki ORR [74-91%], w którego ramach CR/CRu sięgał nawet 67,4%. W części badań roczny PFS wystąpił nawet u 70,7% chorych. W innych opracowaniach brak jest wiarygodnych informacji dotyczących PFS. Cały czas należy pamiętać jednak, że stosowanie bendamustyny dotyczy wąskiej, wyselekcjonowanej grupy chorych, u których zawiodły inne komparatory lub istnieją przeciwwskazania kliniczne do ich stosowania. Powoduje to bardzo małą niekiedy liczebność analizowanych grup pacjentów, przy znacznym zróżnicowaniu ich historii choroby. Wydaje się zatem, że decyzja o zastosowaniu benda-</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Stosowanie bendamustyny dotyczy wyselekcjonowanej grupy chorych, u których zawiodło leczenie z zastosowaniem terapii rytuksymabem. Kryterium włączenia do terapii w ramach programu jest udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, bendamustyna jest lekiem dobrze tolerowanym i skutecznym w zastosowaniu u chorych na chłoniaki indolentne odporne na rytuksymab z chemioterapią lub bez chemioterapii. Dodatkowo bendamustyna nie podlega mechanizmowi krzyżowej oporności z innymi lekami alkilującymi, często stosowanymi w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaki indolentne. W trzech dostępnych badaniach jednoramiennych wykazano wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (we wszystkich trzech plasował się on na poziomie powyżej 75%).</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p>mustyny, musi być pozostawiona do decyzji lekarzy prowadzących chorego, ze zwróceniem uwagi na konieczność dobrego nadzoru merytorycznego nad tego typu działaniami ze strony konsultantów w dziedzinie hematologii i/lub onkologii klinicznej oraz ze strony płatnika świadczeń. Może to sprzyjać także dalszemu gromadzeniu wiarygodnych danych klinicznych w tym zakresie.</p>	
<b>Erwinia L-asparaginaza</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>C82.9 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony), C83.5 (chłoniaki nieziarnicze rozlane: limfoblastyczny (rozlany))</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Erwinia L-asparaginazy jest głównie stosowana w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu ostrych białaczek limfoblastycznych. Pacjenci otrzymujący L-asparaginazę z <i>Escherichia coli</i> u których rozwija się nadwrażliwość na ten enzym mogą kontynuować leczenie z zastosowaniem erwinia L-asparaginazy jako enzymem immunologicznie odrębnym. Produkt ten jednak nie jest obecnie zarejestrowany na terenie Polski i nie jest on dopuszczony do obrotu w Europie na drodze procedury centralnej. Nie odnaleziono dowodów skuteczności klinicznej stosowania erwinia L-asparaginazy w grupie chorych z rozpoznaniem chłoniaków nieziarniczych nieokreślonych.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C82.9 (chłoniak nieziarniczy, nieokreślony).</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Finansowanie leku znajduje natomiast uzasadnienie w grupie chorych z rozpoznaniem: chłoniaka limfoblastycznego (rozlanego - ICD-10: C83.5). Erwinia L-asparaginaza jest zalecana w rzadkich i pojedynczych przypadkach u chorych, u których nie możliwe jest stosowanie <i>E. coli</i> L-asparaginazy (w tym pegasparaginazy) ze względu na spektrum występujących działań niepożądanych. Oceniany lek cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i minimalnie gorszą skutecznością w stosunku do <i>E. coli</i> L-asparaginazy, w związku z powyższym nie można wykazać przewagi żadnego z nich. Substancja czynna Erwinia L-asparaginaza nie jest dostępna w Polsce, nie jest również zarejestrowana centralnie przez EMA. Z uwagi na brak danych NFZ dotyczących aktualnego stanu finansowania Erwinia L-asparaginazy w przedmiotowym wskazaniu, brak liczby pacjentów, dla których wnioskowano o leczenie, oraz brak informacji skąd sprowadzono lek, jak również fakt, iż oceniane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label), określenie poziomu finansowania jest utrudnione.</p>
<b>Rytuksymab (MabThera)</b>			

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 234/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B (ICD 10: C82, C83)</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. à 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wykazują na brak istotnych różnic statystycznych w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu dożylnym a stosowanym w podaniu podskórnym. Jednocześnie dostępne dowody naukowe pochodzące z badań klinicznych na niewielkich grupach chorych wskazują na istotne statystycznie zwiększenie częstości działań niepożądanych, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej nie jest aktualnie finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. à 11,7 ml, kod EAN: 5902768001099, w podaniu podskórnym, w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Niskiej i średniej jakości dowody naukowe wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności pomiędzy stosowaniem terapii z wykorzystaniem rytuksymabu w podaniu podskórnym a stosowanym w podaniu dożylnym. Dostępne dowody naukowe pochodzą z badań klinicznych przeprowadzonych na niewielkich grupach chorych i wskazują na istotnie statystycznie wyższe ryzyko w grupie rytuksymabu s.c. względem postaci i.v. występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, oraz w odniesieniu do reakcji związanych z podaniem leku, szczególnie reakcji w miejscu wkłucia. Bezpieczeństwo stosowania leku jest niezwykle istotne, gdyż jego podanie może wiązać się z reakcjami anafilaktycznymi. Rytuksymab w postaci podskórnej został zarejestrowany w marcu b.r i aktualnie nie jest finansowany w żadnym z krajów Unii Europejskiej.</p>
<b>Lamiwudyna (Zeffix)</b>			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 21 lipca 2014 r.</p>	<p>Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby (B18 w tym B18.0, B18.1, B18.8, B18.9), Nieokreślone wirusowe zapalenie wątroby W CAŁOŚCI (B19), Chłoniak nieziarniczy guzkowy [grudkowy] (C82), chłoniak nieziarniczy rozlany</p>	<p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zeffix (lamiwudyna), w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem” we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p> <p>Rekomendacje kliniczne (amerykańskie, europejskie, polskie, opracowane na podstawie przeglądów klinicznych lub przy wykorzystaniu innych rygorystycznych metodologicznie</p>	-


Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
	(C83), Stan po przeszczepieniu narządu lub tkanki (Z94)	narzędzi HTA) wykazały skuteczność monoterapii lamiwudyną w zapobieganiu reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (R-HBV) u chorych poddanych transplantacjom oraz skuteczność lamiwudyny w zapobieganiu R-HBV u chorych poddanych chemioterapii.	
<b>Winorelbina</b>			
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 236/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 186/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>C82.0 Z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, C92.0 Ostra białaczka szpikowa</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0 (chłoniak nieziarniczny guzkowy z małych wpuklonych komórek), C83.8 (inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych), 84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki T) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Brak jest badań klinicznych porównujących stosowanie leku z technologiami alternatywnymi. Nie odnaleziono rekomendacji Towarzystw Naukowych dotyczących wskazań do stosowania winorelbiny w omawianych jednostkach chorobowych (zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych). Brak jest również informacji dotyczących finansowania ze środków publicznych w innych krajach o podobnym PKB.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dotyczących wskazań do stosowania winorelbiny w omawianych jednostkach chorobowych zarówno w monoterapii, jak i w schematach wielolekowych. Brak jest także dowodów naukowych, uzasadniających takie stosowanie winorelbiny. Nie odnaleziono informacji wskazujących na możliwość refundowania we wnioskowanych wskazaniach produktów leczniczych zawierających winorelbine.</p>
<b>Gemcytabina</b>			
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r.</p>	<p>C81 - ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), C82 - chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy), C83 - chłoniak nieziarniczny rozlany, C84 - obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, C85 - inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego</p>	<p><b>Opinia:</b></p> <p>Rada Przejrzystości wyraża pozytywną opinię w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestrycyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowanych w chemioterapii. Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemoterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji.</p> <p><b>Uzasadnienie opinii:</b></p>	-

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko / Opinia RK / RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT / AOTM
		<p>Umiarkowanej jakości dowody naukowe wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny, jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka nieziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemoterapii standardowej. Ze względu na ograniczone możliwości interwencji w tej grupie chorych zdaniem Rady zasadne jest warunkowe objęcie refundacją stosowania gemcytabiny w wymienionych wskazaniach. Brak dostatecznej ilości randomizowanych badań klinicznych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych. Jednocześnie, zdaniem Rady, brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku pierwszego rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>	

## Spis rycin

Ryc. 1 Klasyfikacja chłoniaków nie-Hodgkina (NHL) i umiejscowienie chłoniaka grudkowego w grupie NHL.....	10
Ryc. 2 Epidemiologia chłoniaków nie-Hodgkina (Drozd-Sokołowska).....	11
Ryc. 3 Mechanizm patogenezы chłoniaka grudkowego (Brown 2018). ....	13
Ryc. 4 Chorobowość na chłoniaka grudkowego wg województw w Polsce w 2014 roku (opracowanie własne na podstawie Lech-Marańda 2022). ....	18
Ryc. 5 Liczba zachorowań na chłoniaka grudkowego w Unii Europejskiej w latach 1996 - 2007 (opracowanie własne na podstawie EURO CARE-5).....	19
Ryc. 6 Zapadalność na chłoniaka grudkowego wg województw w Polsce w 2019 roku (opracowanie własne na podstawie KRN baza online). *.....	20
Ryc. 7 Zapadalność na chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999 - 2019 (opracowanie własne na podstawie KRN baza online). *.....	21
Ryc. 8 Zachorowania na chłoniaka grudkowego w Polsce w latach 1999 - 2019 w zależności od wieku (opracowanie własne na podstawie KRN baza online). ....	21
Ryc. 9 Zaświadczenia lekarskie wydane w latach 2018 - 2022* dotyczące czasowej niezdolności do pracy spowodowanej chłoniakiem grudkowym (ICD-10: C82) (źródło: dane ZUS). ....	22
Ryc. 10 Liczba orzeczeń rentowych wydanych w latach 2018 - 2021 z powodu chłoniaka grudkowego (ICD-10: C82) (źródło: dane ZUS). ....	22
Ryc. 11 Schemat procesu produkcji i podania tisagenlecleucelu (Ittershagen 2019). ....	32

## Spis tabel

Tab. 1 Czynniki ryzyka rozwoju chłoniaka grudkowego.....	11
Tab. 2 Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (na podstawie Swerdlow 2017, Swerdlow 2008). ....	14
Tab. 3 Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według klasyfikacji z Lugano (na podstawie Cheson 2014). ....	15
Tab. 4 Indeks rokowniczy FLIPI i FLIPI2 (na podstawie Solal-Celigny 2004, Federico 2009). ....	16
Tab. 5 Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od wskaźników rokowniczych (Lech-Marańda 2020). ....	17
Tab. 6 Zapadalność na chłoniaka grudkowego na świecie: zestawienie wyników badań epidemiologicznych. ....	19
Tab. 7 Zapadalność na chłoniaka grudkowego w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu w Polsce w latach 2000 - 2014 (na podstawie Szumera-Ciećkiewicz 2020). ....	20
Tab. 8 Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF (Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires) i BNL (British National Lymphoma) z późniejszymi modyfikacjami (Lech-Marańda 2020). ....	23
Tab. 9. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu chłoniaka grudkowego wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	25
Tab. 10. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu chłoniak grudkowy. ....	32
Tab. 11. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	33
Tab. 12 Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem Kymriah®. ....	34
Tab. 13 Szczegółowe informacje dotyczące finansowania tisagenlecleucelu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2023). ....	38
Tab. 14. Wnioskowany sposób finansowania. ....	38
Tab. 15. Wnioskowane wskazanie.....	38
Tab. 16. Rekomendacje zagranicznych agencji HTA dla tisagenlecleucelu. ....	41
 .....	46
Tab. 18 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....	49
Tab. 19. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	50
Tab. 20 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania tisagenlecleucelu (Kymriah®) we wskazaniach innych niż leczenia chłoniaka grudkowego. ....	51
Tab. 21 Wcześniejsze uchwały / stanowiska / opinie / rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia chłoniaka grudkowego preparatami innymi niż tisagenlecleucel (Kymriah®). ....	58



## Piśmiennictwo

- AHS 2022** Cancer Care Alberta. Lymphoma. Clinical Practice Guideline LYHE-002 V16
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- AWMSG 2022** All Wales Medicines Strategy Group. Medicine recommendations. tisagenlecleucel (Kymriah). <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/tisagenlecleucel-kymriah2/> [dostęp: 08.02.2023]
- Batlevi 2020** Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020 Jul 17;10(7):74.
- Brown 2018** Brown JR, Freedman AS, Aster JC. Pathobiology of follicular lymphoma. UpToDate. Literature review current through: Feb 2018. This topic last updated: Feb 16, 2018. <https://uptodatefree.ir/topic.htm?path=pathobiology-of-follicular-lymphoma#H26243868> [dostęp: 03.08.2022]
- BSH 2020** McNamara C, Montoto S, Eyre TA, Ardeshna K, Burton C, Illidge T, Linton K, Rule S, Townsend W, Wong WL, McKay P. The investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2020 Nov;191(3):363-381.
- CADTH 2023** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Reviews. Tisagenlecleucel. <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel> [dostęp: 08.02.2023]
- Casulo 2015** Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015 Jan 1;125(1):40-7.
- Casulo 2019** Casulo C. How I manage patients with follicular lymphoma? *Br. J. Haematol.* 2019; 186: 513-523.
- Cheson 2014** 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 Sep 20;32(27):3059-68.
- Chihara 2014** Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, Tomotaka S, Morton LM, Weisenburger DD, Matsuo K. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol.* 2014 Feb;164(4):536-45.
- Chihara 2015** Chihara D, Nastoupil LJ, Williams JN et al. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015 May;15(5):531-44.
- ChPL Kymriah®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 07.12.2022]
- Dandoit 2015** Dandoit M, Mounier M, Guy J, Petrella T, Girard S, Casasnovas RO, Martin L, Bonnetain F, Maynadié M. The heterogeneity of changes in incidence and survival among lymphoid malignancies in a 30-year French population-based registry. *Leuk Lymphoma.* 2015 Apr;56(4):1050-7.
- dane ZUS** Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> [dostęp: 07.12.2022]  
Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal statystyczny ZUS. Orzeczenia lekarzy orzeczników zus o niezdolności do pracy. <https://psz.zus.pl/kategorie/orzecznictwo-lekarskie> [dostęp: 07.12.2022]
- DGHO 2022** Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html> [dostęp: 07.12.2022]

- Dölken 1996** Dölken G, Illerhaus G, Hirt C, Mertelsmann R. BCL-2/JH rearrangements in circulating B cells of healthy blood donors and patients with nonmalignant diseases. *J Clin Oncol.* 1996 Apr;14(4):1333-44.
- Dreyling 2016** Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v83-v90.
- Dreyling 2017** Dreyling MH, Santoro A, Leppa S, Demeter J, Follows G, Lenz G, et al. Co-panslisib in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15\_suppl):7535-.
- Drozd-Sokolowska** Drozd-Sokolowska J. Chłoniaki. <https://hematologia.wum.edu.pl/sites/hematologia.wum.edu.pl/files/chloniaki.pdf> [dostęp: 01.09.2022]
- EMA 2019** European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. 05 January 2019. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) [dostęp: 07.12.2022]
- EMA 2022** European Medicines Agency. Committee for Advanced Therapies (CAT). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Kymriah®. 24 March 2022. EMA/211805/2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/Kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/Kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [dostęp: 02.08.2022]
- EMA 2022a** European Medicines Agency. Kymriah® (tisagenlecleucel). An overview of Kymriah® and why it is authorised in the EU. EMEA/H/C/004090. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/Kymriah-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/Kymriah-epar-medicine-overview_en.pdf) [dostęp: 02.08.2022]
- ESMO 2014** European Society for Medical Oncology. Anticancer Fund. Seria poradników dla pacjentów ESMO/ACF opartych na wytycznych ESMO dotyczących praktyki klinicznej. Chłoniak grudkowy: poradnik dla pacjentów. Informacje dla pacjentów oparte na wytycznych ESMO dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <https://www.esmo.org/content/download/88111/1615989/file/ESMO-ACF-Ch%C5%82oniak-Grudkowy-Poradnik-dla-Pacjento%CC%81w.pdf> [dostęp: 08.08.2022]
- ESMO 2020** Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308.
- EUROCARE-5** Sant M, Minicozzi P, Mounier M et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):931-42.
- FDA 2018** Food and Drug Administration. Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/media/71195/download> [dostęp: 07.12.2022]
- Federico 2009** Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4555-62.
- Freedman 2014** Freedman A. Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2014 Apr;89(4):429-36.
- G-BA 2022** Gemeinsame Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten). <https://www.g-ba.de/beschluesse/5751/> [dostęp: 08.02.2023]
- HAS 2022** Haute Autorité de santé. KYMRIAH® (tisagenlecleucel) - lymphome folliculaire. Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une

- AMM Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022.  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/Kymriah®\\_decision\\_et\\_avis\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/Kymriah®_decision_et_avis_ct.pdf) [dostęp: 28.07.2022]
- Horsboel 2013** Horsboel TA, Nielsen CV, Nielsen B, Jensen C, Andersen NT, de Thurah A. Type of hematological malignancy is crucial for the return to work prognosis: a register-based cohort study. *J Cancer Surviv.* 2013 Dec;7(4):614-23.
- Hübel 2018** Hübel K, Salles G, Marcus R, Zinzani PL, Dreyling M. New Treatment Options in Advanced Stage Follicular Lymphoma. *Hemasphere.* 2018 Nov 28;2(6):e156.
- IQWiG 2022** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [G22-23] Tisagenlecleucel (follikuläres Lymphom) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB. V Letzte Aktualisierung 21.10.2022. <https://www.iqwig.de/projekte/g22-23.html> [dostęp: 08.02.2023]
- Ittershagen 2019** Ittershagen S, Ericson S, Eldjerou L et al. Industry's Giant Leap Into Cellular Therapy: Catalyzing Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Immunotherapy. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019 Feb;14(1):47-55.
- Johnson 1995** Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, Matthews J, Norton AJ, Amess JA, Lister TA. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):140-7.
- Karwicka 2020** Karwicka, K., Wawer, J., Czabak, O., Kocki, J., Hus, M. (2020). Innowacyjna terapia CAR-T w leczeniu nowotworów hematologicznych - wybrane aspekty genetyczne i immunologiczne.. *Hematologia*, 3, 166-182.
- Kashyap 2011** Kashyap R, Rai Mittal B, Manohar K et al. Extranodal manifestations of lymphoma on [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT: a pictorial essay. *Cancer Imaging.* 2011 Nov 26;11(1):166-74.
- Kiliszek 2012** Kiliszek P, Juszczynski P. Deregulation of BCL2 family proteins in B-cell lymphomas – molecular, pathogenetic, clinical and therapeutic implications. *Hematology in Clinical Practice.* 2012;3(4):288-301.
- Klein 2008** Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol.* 2008 Jan;8(1):22-33.
- Kridel 2012** Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest.* 2012;122(10):3424-3431. doi:10.1172/JCI63186
- KRN** Krajowy Rejestr Nowotworów. O nowotworach. Baza wiedzy. Chłoniaki nie-Hodgkina. <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/> [dostęp: 15.07.2022]
- KRN baza online** Wojciechowska Urszula, Didkowska Joanna. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie - Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp: 28.07.2022]
- Lech-Marańda 2016** Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. W: Robak T., Warzocha K. (red.). *Hematologia.* Via Medica 2016: 927-943
- Lech-Marańda 2020** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 rok. Chłoniak grudkowy. Lech-Marańda E. Aktualizacja w dniu 26.05.2020. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.11.%20Chloniak\\_grudkowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf) [dostęp: 15.07.2022]
- Lech-Marańda 2022** Lech-Marańda E, Budziszewska B, Mikołajczyk T, Więckowska B, Dągiel J, Jędrzejczak W. Incidence and prevalence of lymphatic neoplasms in Poland 2009-2015 determined on analysis of National Health Fund data used in the 'Maps of healthcare needs – database of systemic and implementation analyses' project. *Acta Haematologica Polonica.* 2022;53(2):112-32.
- Limpens 1995** Limpens J, Stad R, Vos C, de Vlaam C, de Jong D, van Ommen GJ, Schuurin E, Kluin PM. Lymphoma-associated translocation t(14;18) in blood B cells of normal individuals. *Blood.* 1995 May 1;85(9):2528-36. PMID: 7727781.

- Link 2019** Link BK, Day BM, Zhou X et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019 Feb;184(4):660-663.
- Mounier 2015** Mounier M, Bossard N, Remontet L et al. Changes in dynamics of excess mortality rates and net survival after diagnosis of follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma: comparison between European population-based data (EURO-CARE-5). *Lancet Haematol.* 2015 Nov;2(11):e481-91.
- MSKCiPZ 2008** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta, Tom I, wydanie 2008, WORLD Health Organization. [https://cez.gov.pl/fileadmin/user\\_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi\\_56a8f5a554a18.pdf](https://cez.gov.pl/fileadmin/user_upload/Wytyczne/statystyka/icd10tomi_56a8f5a554a18.pdf) [dostęp: 03.03.2022]
- NCCN 2023** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 – July 7, 2023
- NCPE 2022** National Centre for Pharmacoeconomics. Tisagenlecleucel (Kymriah®). HTA ID: 22044. <https://www.ncpe.ie/drugs/tisagenlecleucel-Kymriah-hta-id-22044/> [dostęp: 08.02.2023]
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence. Tisagenlecleucel for treating follicular lymphoma after 2 or more therapies [ID3950]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta842/resources/tisagenlecleucel-for-treating-follicular-lymphoma-after-2-or-more-therapies-terminated-appraisal-pdf-82613488394437> [dostęp: 08.02.2023]
- Obwieszczenie MZ 2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-czerwca-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-refundowanych-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2023-r> [dostęp: 20.08.2023]
- Opinia 5/2020 AOTMiT** Opinia nr 5/2020 z dnia 15 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/303/REK/Rdtl\\_5\\_2019\\_Kymriah.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/REK/Rdtl_5_2019_Kymriah.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia 6/2020 AOTMiT** Opinia nr 6/2020 z dnia 22 stycznia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10: C91.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/312/REK/Rdtl\\_6\\_2019\\_Kymriah\\_ALL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/312/REK/Rdtl_6_2019_Kymriah_ALL.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia 97/2020 AOTMiT** Opinia nr 97/2020 z dnia 27 sierpnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczny guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/165/REK/27%2008%202020%20opinia%20RDTL%20nr%2097%20Revlimid.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/165/REK/27%2008%202020%20opinia%20RDTL%20nr%2097%20Revlimid.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 10/2022** Opinia Rady Przejrzystości nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/006/ORP/U\\_4\\_22\\_24012022\\_o\\_10\\_oxaliplatinum\\_off%20label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/006/ORP/U_4_22_24012022_o_10_oxaliplatinum_off%20label.pdf) [dostęp: 27.07.2022]

- Opinia RP 119/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 119/2021 z dnia 23 sierpnia 2021 roku w sprawie oceny wartości klinicznej technologii lekowych pod kątem ich umieszczenia w wykazie technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tlk/Opinia\\_TLK.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tlk/Opinia_TLK.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 122/2015** Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2015 z dnia 8 czerwca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną bendamustinum hydrochloridum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2015/078/ORP/U\\_18\\_199\\_150608\\_opinia\\_122\\_bendamustinum\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2015/078/ORP/U_18_199_150608_opinia_122_bendamustinum_off_label.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 155/2019** Opinia Rady Przejrzystości nr 155/2019 z dnia 3 czerwca 2019 roku w sprawie substancji czynnych peginterferonum alfa-2a oraz peginterferonum alfa-2b we wskazaniach pozarejestacyjnych. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2019/114/ORP/U\\_21\\_202\\_190603\\_o\\_155\\_peginterferon\\_alfa\\_2a\\_2b\\_off\\_label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2019/114/ORP/U_21_202_190603_o_155_peginterferon_alfa_2a_2b_off_label.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 164/2021** Opinia Rady Przejrzystości nr 164/2021 z dnia 8 listopada 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną oxaliplatinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2021/164/ORP/U\\_50\\_296\\_08112021\\_o\\_164\\_oxaliplatinum\\_off\\_label\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2021/164/ORP/U_50_296_08112021_o_164_oxaliplatinum_off_label_zacz.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 2/2018** Opinia Rady Przejrzystości nr 2/2018 z dnia 8 stycznia 2018 roku w sprawie substancji czynnej oksaliplatinu we wskazaniach pozarejestacyjnych: chłoniak rozlany z dużych komórek B - DLBCL (ICD-10 C83, C85.7), chłoniak grudkowy - transformacja w DLBCL (ICD-10 C82, C83, C85.7), przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów B - Zespół Richtera (ICD-10 C91, C85.7, C83), chłoniak z komórek płaszczka (ICD-10 C85.7), pozawęzłowy chłoniak z komórek T/NK typu nosowego i inne z komórek T (ICD-10 C84), chłoniak Hodgkina (ICD-10 C81). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2017/198/ORP/U\\_2\\_11\\_opinia\\_2\\_oxaliplatin\\_off-label.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2017/198/ORP/U_2_11_opinia_2_oxaliplatin_off-label.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 202/2020** Opinia Rady Przejrzystości nr 202/2020 z dnia 24 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Revlimid (lenalidomid) we wskazaniu: chłoniak nieziarniczy guzkowaty (grudkowy) (ICD-10: C82.7) w ramach terapii skojarzonej z rituximabem. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2020/165/ORP/U\\_34\\_263\\_24082020\\_o\\_202\\_Revlimid\\_lenalidomid\\_RDTL.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2020/165/ORP/U_34_263_24082020_o_202_Revlimid_lenalidomid_RDTL.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 217/2014** Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leku Zeffix (lamiwudyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2014/173/ORP/U\\_26\\_446\\_140721\\_opinia\\_217\\_lamiwudyna\\_Zeffix\\_off\\_label\\_art\\_40.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2014/173/ORP/U_26_446_140721_opinia_217_lamiwudyna_Zeffix_off_label_art_40.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Opinia RP 224/2013** Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 22 lipca 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, wymienionych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia\\_mz/2013/211/ORP/U\\_20\\_340\\_130722\\_opinia\\_224\\_off-label\\_gemcitabina.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlece-nia_mz/2013/211/ORP/U_20_340_130722_opinia_224_off-label_gemcitabina.pdf) [dostęp: 27.07.2022]

<b>Opinia RP 25/2022</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Opinia RP 6/2020</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 6/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: nawrotowy, oporny na leczenie chłoniak rozlany z dużej komórki B (ICD-10: C85.7). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/303/ORP/U_2_10_200113_o_6_KYMRIAH_tisagenlecleucel_RDTL.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Opinia RP 8/2020</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 8/2020 z dnia 20 stycznia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kymriah® (tisagenlecleucel) we wskazaniu: ostra białaczka limfoblastyczna z komórek B, oporna na leczenie (ICD-10L C91.0). <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/312/ORP/U_3_12_200120_o_8_Kymriah_tisagenlecleucel_RDTL.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/312/ORP/U_3_12_200120_o_8_Kymriah_tisagenlecleucel_RDTL.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Orphanet</b>	Follicular lymphoma. <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&amp;Expert=545">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&amp;Expert=545</a> [dostęp: 01.08.2022]
<b>Rekomendacja 109/2014 Pre- zesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 109/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9, C83.5, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/072/REK/RP_109_2014_erwinia.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/072/REK/RP_109_2014_erwinia.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 11/2021 Pre- zesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 11/2021 z dnia 5 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kymriah® (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/REK/2021_02_05_BP_Rekomendacja_nr_11_2021_Kymriah_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 171/2014 Pre- zesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C.82.2; C82.7 i C82.9, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/127/REK/RP_171_2014_ibrytumab_tiuksetan.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/127/REK/RP_171_2014_ibrytumab_tiuksetan.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 186/2014 Pre- zesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 186/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie winorelbiny we wskazaniach identyfikowanych kodem ICD-10: C82.0 z małych komórek z wpułkowym jądrem, guzkowy, C83.8 Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych, C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki z komórek T, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/169/REK/RP_186_2014_Winorelbina.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/169/REK/RP_186_2014_Winorelbina.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 234/2014 Pre- zesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 234/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. à 11,7 ml, w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/201/REK/RP_234_2014_Mabthera.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/201/REK/RP_234_2014_Mabthera.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]

<b>Rekomendacja 29/2013 Prezesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/118/REK/RP_29_2013_Levact_05.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/118/REK/RP_29_2013_Levact_05.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 52/2017 Prezesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiołka zawierająca 40 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD10 C82.0, C82.1, C82.7)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/REK/RP_52_2017_Gazyvaro.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/REK/RP_52_2017_Gazyvaro.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 7/2021 Prezesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 7/2021 z dnia 30 stycznia 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kymriah® (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/239/REK/Rekomendacja_Kymriah_publikacja_3_BIP_REOPTR.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/239/REK/Rekomendacja_Kymriah_publikacja_3_BIP_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rekomendacja 71/2018 Prezesa AOTMiT</b>	Rekomendacja nr 71/2018 z dnia 25 lipca 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/088/REK/RP_71_2018_Gazyvaro.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/088/REK/RP_71_2018_Gazyvaro.pdf</a> [dostęp: 27.07.2022]
<b>Rivas-Delgado 2019</b>	Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. <i>Br J Haematol.</i> 2019 Mar;184(5):753-759.
<b>Rozporządzenie MZ 2021</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 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.
<b>Saito 2009</b>	Saito M, Novak U, Piovan E et al. BCL6 suppression of BCL2 via Miz1 and its disruption in diffuse large B cell lymphoma. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2009 Jul 7;106(27):11294-9.
<b>Sant 2010</b>	Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadié M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F; HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. <i>Blood.</i> 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
<b>Schüler 2009</b>	Schüler F, Dölken L, Hirt C, Kiefer T, Berg T, Fusch G, Weitmann K, Hoffmann W, Fusch C, Janz S, Rabkin CS, Dölken G. Prevalence and frequency of circulating t(14;18)-MBR translocation carrying cells in healthy individuals. <i>Int J Cancer.</i> 2009 Feb 15;124(4):958-63.
<b>Seymour 2019</b>	Seymour JF, Marcus R, Davies A et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression. <i>Haematologica.</i> 2019 Jun;104(6):1202-1208.
<b>Shankland 2012</b>	Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. <i>Lancet.</i> 2012 Sep 1;380(9844):848-57.
<b>Shirley 2013</b>	Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. <i>Br J Haematol.</i> 2013 Nov;163(4):465-77.

- SLG 2019** Dada R, Al-Mansour M, Alhashmi H et al. Follicular Lymphoma: Saudi Lymphoma Group's Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Management and Follow-up. Saudi J Med Med Sci. 2019 Sep-Dec;7(3):214-218.
- SMC 2022** Scottish Medicines Consortium. Medicines advice. tisagenlecleucel (Kymriah). <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7360/tisagenlecleucel-kymriah-non-sub-final-dec-2022-for-website.pdf> [dostęp: 08.02.2023]
- Smith 2015** Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015 Apr 28;112(9):1575-84.
- Solal-Céligny 2004** Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
- Stanowisko RP 11/2021** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2021 z dnia 1 lutego 2021 roku w sprawie oceny produktu leczniczego Kymriah® (tisagenlecleucelum) w ramach programu lekowego: „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/237/SRP/U\\_5\\_33\\_01022021\\_s\\_11\\_Kymriah\\_tisagenlecleucelum\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/237/SRP/U_5_33_01022021_s_11_Kymriah_tisagenlecleucelum_w_ref_zacz.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 122/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 122/2014 z dnia 22 kwietnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: erwinia L-asparaginazy w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.9 i C83.5 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/072/SRP/U\\_14\\_207\\_140422\\_stanowisko\\_122\\_erwinia\\_l\\_asparaginazy\\_chem\\_niest.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/072/SRP/U_14_207_140422_stanowisko_122_erwinia_l_asparaginazy_chem_niest.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 220/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9; realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/127/SRP/U\\_25\\_412\\_140707\\_stanowisko\\_220\\_ibrytumomab\\_tiuksetanu\\_chem\\_niest.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/127/SRP/U_25_412_140707_stanowisko_220_ibrytumomab_tiuksetanu_chem_niest.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 236/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 236/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie winorelbiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82.0, C83.8, C84.5, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/169/SRP/U\\_28\\_465\\_140804\\_stanowisko\\_236\\_winorelbina\\_C82.0\\_C83.8\\_C84.5\\_chem\\_niest.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/169/SRP/U_28_465_140804_stanowisko_236_winorelbina_C82.0_C83.8_C84.5_chem_niest.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 315/2014** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab) (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/201/SRP/U\\_38\\_623\\_141103\\_stanowisko\\_315\\_MabThera\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/201/SRP/U_38_623_141103_stanowisko_315_MabThera_w_ref.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 47/2013, 48/2013** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna, Kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego - Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0). [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2012/118/SRP/U\\_6\\_84\\_130225\\_stanowisko\\_47\\_Levact\(bendamustyna\)\\_chlioniaki\\_25mg\\_EAN\\_5909990802210.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/118/SRP/U_6_84_130225_stanowisko_47_Levact(bendamustyna)_chlioniaki_25mg_EAN_5909990802210.pdf) [dostęp: 27.07.2022]



- Stanowisko RP 7/2021** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 7/2021 z dnia 25 stycznia 2021 roku w sprawie oceny leku Kymriah® (tisagenlecleucel) w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem ostrej białaczki limfoblastycznej z komórek B (ICD-10 C91.0)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/239/SRP/U\\_4\\_26\\_25012021\\_s\\_7\\_Kymriah\\_tisagenlecleucel\\_w\\_ref\\_zacz\\_SAFE.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/239/SRP/U_4_26_25012021_s_7_Kymriah_tisagenlecleucel_w_ref_zacz_SAFE.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 73/2018** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny leku Gazyvaro (obinutuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie 1. linii chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/088/SRP/U\\_27\\_264\\_180723\\_stanowisko\\_73\\_Gazyvaro\\_\(obinutuzumab\).pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/088/SRP/U_27_264_180723_stanowisko_73_Gazyvaro_(obinutuzumab).pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Stanowisko RP 87/2017** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku GAZYVARO (obinutuzumab) kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/086/SRP/U\\_35\\_371\\_stanowisko\\_87\\_GAZYVARO\\_art\\_35.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/086/SRP/U_35_371_stanowisko_87_GAZYVARO_art_35.pdf) [dostęp: 27.07.2022]
- Su 2022** Su YC, Chiu BC, Li HJ, Yang WC, Chen TY, Yeh SP, Wang MC, Huang WT, Lee MY, Lin SF. Investigation of the incidence trend of follicular lymphoma from 2008 to 2017 in Taiwan and the United States using population-based data. *PLoS One*. 2022 Mar 17;17(3):e0265543.
- Sungalee 2014** Sungalee S, Mamessier E, Morgado E et al. Germinal center reentries of BCL2-overexpressing B cells drive follicular lymphoma progression. *J Clin Invest*. 2014 Dec;124(12):5337-51.
- Swerdlow 2008** Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2008
- Swerdlow 2017** Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon 2017
- Szczeklik 2021** Interna - mały podręcznik. Choroby układu krwiotwórczego. Chłoniaki nie-Hodgkina. Warzocha K. Data aktualizacji: 13.08.2021. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.13>. [dostęp: 15.07.2022]
- Szumera-Ciećkiewicz 2020** Szumera-Ciećkiewicz A, Wojciechowska U, Didkowska J et al. Population-based epidemiological data of follicular lymphoma in Poland: 15 years of observation. *Sci Rep* 10, 14610 (2020).
- Yu 2016** Yu JS, Hansen RN, Valderrama A, Carlson JJ. Indirect costs and workplace productivity loss associated with non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2016;57(11):2636-43.
- Zinkel 2006** Zinkel S, Gross A, Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. *Cell Death Differ*. 2006 Aug;13(8):1351-9.