

Warszawa, dn. 29 marca 2024 r.

Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii
Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Tepkinly® (epkorytamab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”; znak sprawy: PLR.4500.2125.2023.21.PRU; PLR.4500.2126.2023.21.PRU.

Szanowny Panie Prezesie,

w odpowiedzi na pismo z dnia 8 marca 2024 roku, znak OT.423.1.9.2024.6.MPK w sprawie niezgodności analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- **Tepkinly, epcoritamabum, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 mg/0,8 ml, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026503,**
- **Tepkinly, epcoritamabum, roztwór do wstrzykiwań, 48 mg, 1 fiolka 0,8 ml, kod GTIN: 08054083026497**

w ramach programu lekowego: „**Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)**” względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74) w imieniu AbbVie Sp. z o.o., będącej Wnioskodawcą, przesyłam uzupełnienie analiz HTA.

Uwaga 1.

W analizach klinicznej oraz ekonomicznej nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4 oraz § 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W ramach analizy problemu decyzyjnego jako komparatory dla epkorytamabu przyjęto grupy terapii CAR-T, terapie celowane oraz CIT/CT. Powyższy wybór komparatorów nie został odzwierciedlony jednak w analizach klinicznej oraz ekonomicznej. Chemo- oraz chemioimmunoterapie zostały zawarte w grupie CIT, skuteczność których przyjęto na podstawie badania SCHOLAR-1. Nie wiadomo jednakże jakie dokładnie interwencje stosowane były w wyżej wymienionym badaniu. W związku z czym, w opinii Agencji, przyjęcie jego wyników jako wyników technologii alternatywnych dla ocenianej nie jest zasadne. Ponadto, nie przedstawiono dowodów na równorzędność terapeutyczną poszczególnych terapii w obrębie grupy, które uzasadniałyby słuszność przyjętego podejścia. Należy zatem traktować każdą z terapii jako odrębną technologię alternatywną.

Odpowiedź 1.

W analizach przyjęto podejście, które umożliwi przedstawienie najwyższej jakości dowodów dla porównania epkorytamabu z wybranymi komparatorami. Kluczowe kwestie jakie należy podnieść to:

- a) ocenę skuteczności i bezpieczeństwa epkorytamabu przeprowadzono w oparciu o dane z jednoramiennego badania klinicznego *EPCORE NHL-1*. Zgodnie z opinią EMA, szacuje się, że w momencie składania wniosku choroba ta występowała u 4 na 10 000 osób w Unii Europejskiej, co kwalifikuje R/R LBCL do grona chorób rzadkich [COMP 2022]. Produkt leczniczy Tepkinly® został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy w leczeniu rozlanego chłoniaka z dużych limfocytów B i wpisany do wspólnotowego rejestru sierocych produktów leczniczych pod numerem EU/3/22/2581 [CROMP 2024]. Warto podkreślić, że metodyka badania została zaakceptowana przez FDA i EMA. Wiele badań klinicznych nad chorobami rzadkimi, z konieczności ma charakter wielośrodkowy, często międzynarodowy, aby zapewnić wystarczającą liczbę chorych, nawet w badaniach fazy I i II [Mellerio 2022]. Oznacza to, że zebranie wystarczającej liczby chorych do badania randomizowanego i zapewnienie wystarczającej mocy statystycznej jest często niemożliwe;
- b) ze względu na brak grupy kontrolnej przeprowadzenie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję nie jest możliwe. Natomiast **proste zestawienie danych** dla epkorytamabu z danymi dla poszczególnych schematów chemioimmunoterapii lub chemioterapii (CIT/CT) **wiązałoby się z wystąpieniem istotnych ograniczeń i byłoby obciążone znacznym ryzykiem błędu systematycznego. Tym samym, wyniki takiego zestawiania można byłoby uznać za niewiarygodne;**
- c) zgodnie z dokumentem opublikowanym przez AOTMiT w 2019 roku, w przypadku braku możliwości porównania poprzez wspólną referencję, możliwe jest wykonanie porównania z korektą o różnice w charakterystyce populacji tj. po dopasowaniu populacji (MAIC). Analiza MAIC stanowi metodę porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z różnic w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych chorych (IPD) przynajmniej dla jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [AOTMiT 2019]. **Należy zatem**

podkreślić, że wyniki analizy po dopasowaniu populacji cechuje większa wiarygodność niż wyniki prostego zestawienia badań bez dostosowania (ang. *naïve comparison*);

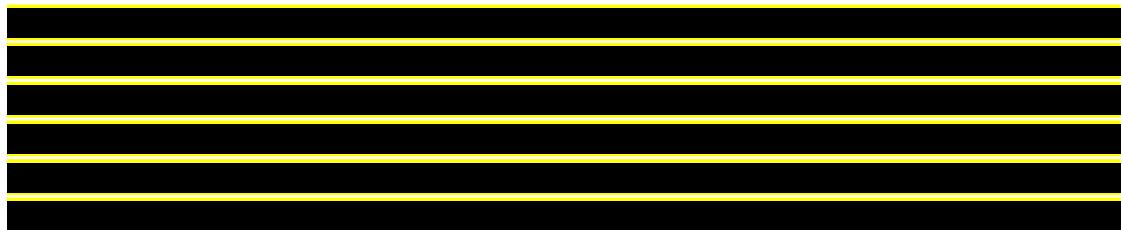
- d) należy wskazać, że zgodnie z dostarczonymi materiałami, strategia wyszukiwania, której wyniki posłużyły później do opracowania analizy MAIC, została skonstruowana w taki sposób, aby odnaleźć badania dla wszystkich możliwych terapii i schematów w populacji docelowej, tj. stosowanych u chorych z R/R LBCL w ≥ 3 . linii leczenia. Tym samym, oczekiwanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań dla poszczególnych schematów, a nie dla grupy CIT/CT. Z kolei, zgodnie z założeniami, do analizy MAIC w pierwszej kolejności włączano badania RCT. W określonych przypadkach w analizie MAIC uwzględniono badania obserwacyjne dla komparatora. Jeśli w badaniu RCT nie opublikowano informacji o linii leczenia (nie można było określić ilu chorych było leczonych w ≥ 3 . linii) lub nie opublikowano charakterystyki wyjściowej chorych, do analizy włączano badania z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE). Ponadto w przypadku braku badań dla komparatora stosowanego w ≥ 3 . linii, włączano badania obejmujące również chorych na wcześniejszych liniach leczenia. **W związku z powyższym, mimo iż strategię przeglądu i założenia analizy MAIC skonstruowano w taki sposób by odnaleźć najlepszej jakości dowody dla każdego z poszczególnych komparatorów, nie odnaleziono żadnego badania dla poszczególnych schematów CIT/CT z udziałem chorych w ≥ 3 . linii leczenia R/R LBCL;**
- e) ze względu na brak badań dla każdego z poszczególnych schematów CIT/CT w populacji docelowej, w celu przedstawienia dowodów dla porównania epkorytamabu z CIT/CT, do analizy MAIC włączono międzynarodowe badanie *SCHOLAR-1*. Badanie to obejmowało chorych w ≥ 2 . linii leczenia i stanowiło zbiorczą analizę wyników na podstawie danych IPD, które pochodzą z 2 badań RWE i 2 badań RCT fazy 3. Jak wskazano w publikacji do badania *SCHOLAR-1*, interwencje stosowane w poszczególnych badaniach włączonych do analizy zbiorczej to:

Badanie (publikacja)	Interwencja
<i>MDACC (Ahmed 2015)</i>	Terapie oparte na rytuksymabie: <ul style="list-style-type: none"> • R-Hyper-CVAD¹ • R-ICE • R-DHAP • R-ESHAP • R-Gem-Ox • R-MTX-CYT Inne CT Terapie w ramach badań klinicznych
<i>IA/MC (Thompson 2014, Maurer 2014)</i>	Immunochemioterapia – nie wskazano jakie dokładnie schematy otrzymali chorzy
<i>LY.12 (Crump 2014)</i>	GDP i DHAP
<i>CORAL (Gisselbrecht 2010, Gisselbrecht 2012, Cuccuini 2012)</i>	R-ICE i R-DHAP

- f) stosowana nomenklatura „CIT” w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej odnosi się do wskazywanych komparatorów określonych mianem – CIT/CT i wykorzystywana jest zamiennie.
- g) przyjęte założenie wyboru jednego przedstawiciela dla standardu postępowania, czy tzw. chemioterapii ratunkowej, obejmujących opcje chemioterapii/chemioimmunoterapii, zostało wykorzystane w wielu analizach R/R DLBCL. Zarówno tych przedkładanych brytyjskiej agencji

¹ Hyper-CVAD – schemat obejmujący cyklofosfamid, winkrystynę, doksorubicynę i deksametazon, w którym w ciągu dnia podawana jest więcej niż jedna dawka tego samego leku (Hyper)

NICE (dla polatuzumabu wedotyiny *NICE TA649* oraz tafasytamabu *NICE TA883*), jak i analizach ocenianych przez AOTMiT [AWA Polivy, AWA Kymriah, AWA Yescarta]. Uwzględnione podejście oparte na przyjmowaniu przedstawicieli dla chemioterapii ratunkowej nie było podważane przez analityków agencji we wcześniejszych procesach. Sami analitycy w analizie weryfikacyjnej dla leku Polivy zwracają uwagę, że „*Brak jest ustalonego standardu postępowania w omawianej grupie chorych. Wykonanie porównań pośrednich z pozostałymi możliwymi do zastosowania terapii w omawianym wskazaniu wiązałaby się z dużą niepewnością*” [AWA Polivy]. Dodatkowo analitycy cytują także dostępny przegląd systematyczny „*Także autorzy przeglądu systematycznego Thuresson 2020 podkreślają niedobór opublikowanych randomizowanych badań klinicznych możliwych do wykorzystania w celu porównania skuteczności opcji terapeutycznych w R/R DLBCL, a także wskazują na braki w standardzie leczenia danej choroby*” [AWA Polivy]. Na potrzeby wspomnianej analizy przedstawiono również opinię ekspertki, prof. dr hab. n. med. Lidii Gil, która wskazuje „*Chemioterapia stosowana w przypadku opornego/nawrotowego chłoniaka to tzw. terapia ratunkowa. Istnieją różne schematy takiego leczenia, ich skuteczność jest porównywalna. Wybór pomiędzy schematami jest podyktowany stanem*” [AWA Polivy].

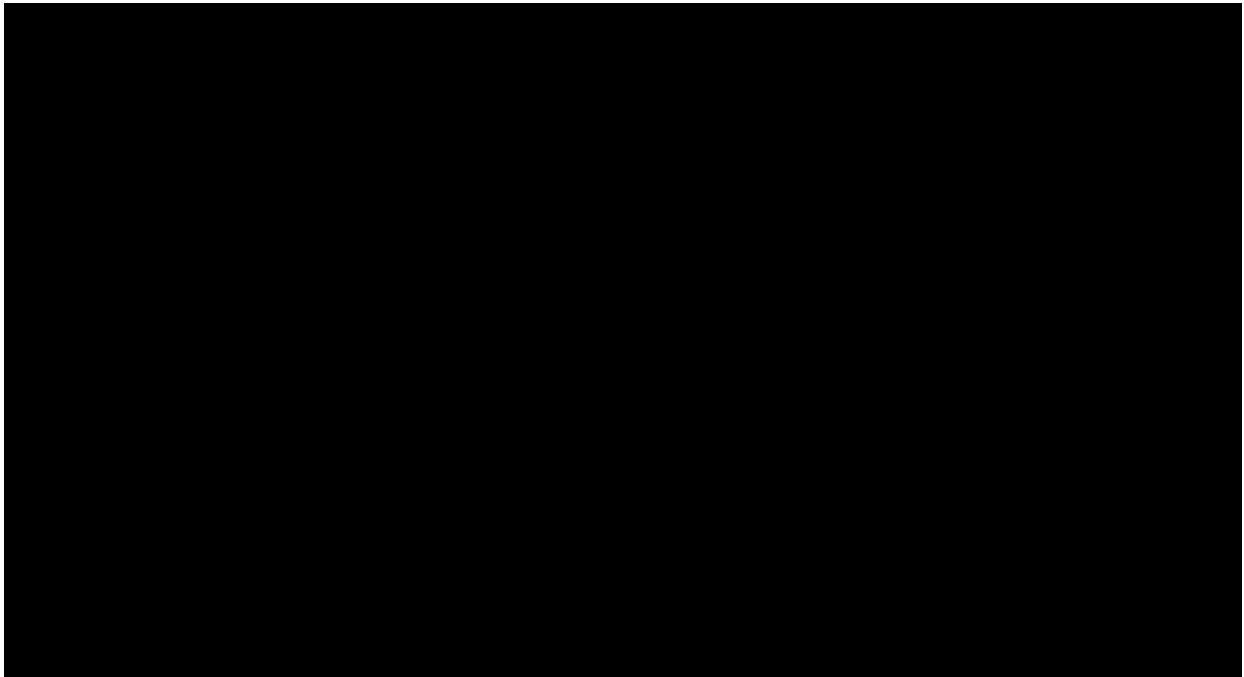
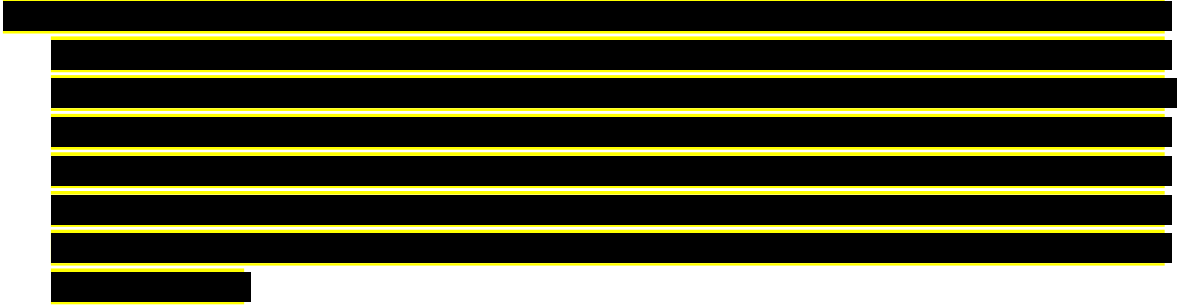


Warto również nadmienić, że to właśnie analizowany schemat R-GemOX był uwzględniany jako przybliżenie chemioterapii w części analiz przedkładanych NICE i AOTMiT. W analizie dla leku Yescarta także przyjęto jako komparator terapię standardową obejmującą chemioterapię i immunochemioterapię [AWA Yescarta]. Ponadto warto zaznaczyć, że w analizie dla tego leku dla przybliżenia efektu tej terapii również wykorzystano dane z badania *SCHOLAR-1* [AWA Yescarta].

- h) w celu przedstawienia dodatkowych dowodów na równorzędność terapeutyczną poszczególnych terapii przeanalizowano dostępne w literaturze dowody, które wskazują, że:
- zgodnie z najnowszymi wytycznymi *NCCN 2024* chemioterapie oparte na rytuksymabie nie są zalecane jako opcje leczenia w 3L. Wytyczne *NCCN 2024* zalecają CT/CIR jedynie w 2L, tj. w przypadku nawrotu lub pierwotnej oporności. W przypadku kolejnego nawrotu zalecane „opcje terapii 3L” lub „alternatywne terapie systemowe w przypadku choroby nawrotowej/opornej na leczenie (niestosowana wcześniej)” nie obejmują CIT;
 - dane z badania *CORAL* wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności między poszczególnymi schematami CT/CIT stosowanymi w 3. linii leczenia u chorych na R/R DLBCL;
 - rytuksymab w skojarzeniu z chemoimmunoterapiami, takimi jak R-ICE, R-DHAP, R-GDP, są zatwierdzone wyłącznie jako terapie ratunkowe, po których następuje HDC i ASCT.
 - chemoimmunoterapie oparte o rytuksymab, takie jak BR lub R-GemOx, powinny być traktowane jako *off-label*, ponieważ nie zostały oficjalnie zatwierdzone;
 - wytyczne ESMO, wskazują, że schematy ratunkowe oparte na rytuksymabie mają podobne wyniki. Ponadto wskazano, że skuteczność jest podobna, ale toksyczność jest różna, co może wpływać na proces podejmowania decyzji. Równocześnie zwrócono uwagę, że skuteczność nie jest wystarczająca, dlatego preferowane jest włączanie chorych do badań klinicznych z nowymi lekami, które mają albo odrębną aktywność w podtypach molekularnych, albo mają określoną skuteczność w odniesieniu do celów molekularnych

zaangażowanych w patogenezę choroby. W przeciwieństwie do nowych terapii, schematy CT/CIT nie są ukierunkowane konkretnie na komórki nowotworowe;

- ogólnie rzecz biorąc, wspólną cechą schematów CT/CIT jest ich cytotoksyczność, obejmująca hamowanie syntezy DNA, zwłaszcza szybko rosnących komórek (tj. komórek nowotworowych). Różnica między dostępnymi schematami CT/CIT polega na sposobie, w jaki kilka szlaków metabolizmu kwasów nukleinowych jest zakłócanych lub uszkodzanych w celu uzyskania uszkodzeń DNA i zahamowania wzrostu komórek [NCCN 2024; Van Den Neste 2016, Van Den Neste 2017, ESMO 2015, Faivre 1999];



W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo zestawienie dostępnych danych literaturowych dla poszczególnych schematów CIT/CT w oparciu o AWA Polivy, przeglądy systematyczne *Thuresson 2020* i *Gong 2023* oraz publikacje *Barton 2014*, *Lisenko 2016*, *Lignon 2010*. W dokumencie AWA Polivy zwrócono uwagę, że zdefiniowane punkty końcowe różnią się między badaniami, co ogranicza porównanie terapii. Ponadto, autorzy przeglądu *Thuresson 2020* podkreślają niedobór opublikowanych randomizowanych badań klinicznych w celu porównania skuteczności opcji terapeutycznych w R/R DLBCL, a także wskazują na braki w standardzie leczenia danej choroby [AWA Polivy]. Z kolei autorzy przeglądu *Gong 2023*, zwrócili uwagę na stosunkowo niewielką liczbę badań dla ocenianych terapii oraz fakt, że 13 kwalifikujących się badań nie mogło zostać podłączonych do sieci i zostało włączonych wyłącznie do analizy jakościowej. Autorzy wskazali na brak możliwości wykonania kompleksowej analizy porównawczej, ponieważ nie jest możliwe oszacowanie zmienności wielkości efektu między badaniami. Warto zwrócić uwagę, że większość dostępnych danych obejmuje populację szerszą niż wnioskowana, co również może mieć wpływ na skuteczność poszczególnych schematów. Nie

wykazano wyraźnej przewagi żadnego schematu CIT/CT nad innym, a optymalny schemat leczenia nadal pozostaje nieokreślony. [Gong 2023].

Publikacja	Interwencja	Liczba wcześniejszych linii leczenia / odsetek chorych	ORR [%]	CR [%]	Mediana PFS, mies.	Mediana OS, mies.
<i>Aribi 2010</i>	GDP	1	63	29	17,1	17,0
	ESHAP		55	38	6,0	7,0
<i>Aviles 2010</i>	ESHAP	1: 81% 2: 19%	62,9	37	-	-
	R-ESHAP	1: 85% 2: 15%	60	36	-	-
<i>Papageorgiou 2005</i>	Gem + winorelbina	1: 64% ≥1: 36%	50	14	-	12,9
<i>Mounier 2013</i>	R-Gem-Ox	1	44	61	5,0	11,0
<i>Gnaoui 2007</i>		Mediana 2 (1; 5)	Indukcja: 83 Podtrzymanie: 74	Indukcja: 50 Podtrzymanie: 72	-	-
<i>Lopez 2007</i>		>1: 44%	43	34	-	9,1
<i>Lisenko 2016</i>	Zmodyfikowany R-DHAP	b/d	74	17	-	-
<i>Lignon 2010</i>	R-DHAX	1: 48% ≥2: 52%	75	57	-	-
<i>Barton 2014</i>	R-Gem-P	2	75	-	-	-
<i>Fayad 2015</i>	R-ICE	1	62	40	-	17,2
<i>Pettengell 2020</i>	R-Gem	≤1: 67,5% ≥2: 32,5%	43,9	21,7	6,3	19,6

Źródło: opracowano na podstawie AWA Polivy, Thuresson 2020, Gong 2023, Barton 2014, Lisenko 2016, Lignon 2010

CR – odpowiedź całkowita; DHAP – deksametazon, cytarabina, cisplatyna; DHAX – deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna; ESHAP – etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, platyna; GDP – gemcytabina, deksametazon, cisplatyna; Gem – gemcytabina; Gem-P – gemcytabina, metyloprednizolon, cisplatyna; ICE – ifosfamid, karboplatyna, etopozyd; Ox – oksaliplatyna; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji; R – rytuksymab;

Uwaga 2.

Analiza podstawowa analizy ekonomicznej nie zawiera oszacowania kosztów stosowania każdej z ocenianych technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Koszty stosowania CIT w analizie ekonomicznej przyjęto na podstawie terapii referencyjnej – gemcytabiny w skojarzeniu z oksaliplatyną i rytuksymabem (schemat R-GemOx), nie szacując kosztów stosowania pozostałych chemo- oraz chemioimmunoterapii uznanych za technologie alternatywne. Ponadto, przyjęte podejście prowadzi do rozbieżności między przyjętymi parametrami skuteczności oraz parametrami kosztowymi.

Odpowiedź 2.

Przyjęte podejście szacowania jednego kosztu terapii referencyjnej jest spójne z założeniami o wyborze jednego przedstawiciela dla terapii CIT/CT i argumentacją przedstawioną powyżej. Jak wskazano w AWA *Polivy* wedle opinii ekspertki prof. dr hab. n. med. Lidii Gil opcje terapii ratunkowej stosowane w leczeniu R/R DLBCL można traktować jako terapie o tej samej skuteczności. [REDACTED]

Uwaga 3.

Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności ekspertyz i opinii ekspertów (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet opinii ekspertów należy przedstawić ich dane osobowe, termin uzyskania opinii oraz treść ankiet.

Odpowiedź 3.

Przygotowane pytania dla ekspertów oraz podsumowanie zebranych opinii przygotowano w dodatkowych załącznikach.

Uwaga 4.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Aktualnie obowiązuje nowy wzór diagramu PRISMA, zawierający dodatkowe sekcje umożliwiające omówienie wyszukiwania poza głównymi bazami medycznymi.

Odpowiedź 4.

W ramach aktualizacji opis procesu selekcji badań przedstawiono w oparciu o nowy wzór diagramu PRISMA.

Dodatkowe prośby

Dodatkowo zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie poniższych publikacji, spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowanych po dacie złożenia wniosku:

- Phillips, T., Lugtenburg, P., Kalsekar, A., Mutebi, A., Wang, A., Blaedel, J., Kosa, K., Martin, S., Sacchi, M., Kilavuz, N., & Thieblemont, C. (2024). Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab. *Clinical lymphoma, myeloma leukemia*, 24(3), e78–e87.e2. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2023.11.005>
- Izutsu, K., Kumode, T., Yuda, J., Nagai, H., Mishima, Y., Suehiro, Y., Yamamoto, K., Fujisaki, T., Ishitsuka, K., Ishizawa, K., Ikezoe, T., Nishikori, M., Akahane, D., Fujita, J., Dinh, M., Soong, D., Noguchi, H., Buchbjerg, J. K., Favaro, E., & Fukuhara, N. (2023). Subcutaneous epcoritamab

monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer science, 114(12), 4643–4653. <https://doi.org/10.1111/cas.15996>

Ponadto zwracam się z uprzejmą prośbą o uwzględnienie aktualnej wysokości marży hurtowej 6%, z uwagi na zmiany w zakresie marż hurtowych od 1 listopada 2023 roku w związku z nowelizacją ustawy refundacyjnej.

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Odpowiedź na dodatkowe prośby

W ramach aktualizacji uwzględniono publikację *Phillips 2024*, która została opublikowana po dacie złożenia wniosku.

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania *EPCORE NHL-3* włączano wyłącznie Japończyków. Dostępne dane wskazują, że różne cechy socjologiczno-demograficzne mogą prowadzić do różnic w śmiertelności z powodu chłoniaka rozlanego z dużych komórek B w różnych grupach rasowych [Lee 2023]. Badania prowadzone wyłącznie w populacji japońskiej nie są zatem reprezentatywne dla populacji polskiej. Przychylając się jednak do prośby Agencji w ramach dyskusji przedstawiono najważniejsze wnioski z publikacji *Izutsu 2023*.

Zgodnie z prośbą analizy zostały zaktualizowane o aktualne na dzień składania uzupełnień Obwieszczenie MZ i dane refundacyjne. Analizy uwzględniają wskazywaną marżę zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej.

Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badanie pierwotne dla epkorytamabu	
<i>Ahmed 2015</i>	Ahmed M.A., Chihara D., Vargas N., i in., Outcome of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after second salvage therapy: MD Anderson experience, <i>Hematol Oncol.</i> 2015;33: 279-280
<i>AOTMiT 2019</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
<i>Aribi 2010</i>	Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. <i>J Cancer Res Ther.</i> 2010;6(1):41–6
<i>Aviles 2010</i>	Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk.</i> 2010;10(2):125–8
<i>AWA Kymriah</i>	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Kymriah (tisagenlecleucelum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie tisagenlecleucelem chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” Nr: OT.4331.38.2020
<i>AWA Polivy</i>	Analiza weryfikacyjna AODMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Polivy (polatuzumab wedotyny) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego/nawrotowego chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) (ICD-10 C83)” Nr: OT.4231.8.2021
<i>AWA Yescarta</i>	Analiza weryfikacyjna AOTMiT, Wniosek o objęcie refundacją leku Yescarta (axicabtagene ciloleucel) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aksykabtagenem cyloleucel chorych na chłoniaki z dużych komórek B (ICD-10 C83, C85)” Nr: OT.4331.53.2020
<i>Barton 2014</i>	Barton S., Hawkes E.A., Cunningham D., i in., Rituximab, Gemcitabine, Cisplatin and Methylprednisolone (R-GEM-P) is an effective regimen in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. <i>Eur J Haematol.</i> 2015 Mar;94(3):219-26
<i>COMP 2022</i>	Committee for Orphan Medicinal Products (COMP), Minutes for the meeting on 18-20 January 2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-comp-meeting-18-20-january-2022_en.pdf (data dostępu: 22.03.2024 r.)
<i>CROMP 2024</i>	Community Register of orphan medicinal products, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2581.htm (data dostępu: 22.03.2024 r.)
<i>Crump 2014</i>	Crump M., Kuruvilla J., Couban S., i in., Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12, <i>J Clin Oncol.</i> 2014; 32(31):3490-6
<i>Cuccuini 2012</i>	Cuccuini W., Briere J., Mounier N., i in., MYC1 diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation, <i>Blood.</i> 2012;119(20):4619-4624

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>ESMO 2015</i>	Clinical Practice Guidelines, 'Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v116–v125, 2015
<i>Faivre 1999</i>	Faivre S, Raymond E, Woynarowski JM et al. Supraadditive effect of 20 ,20 -difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines. Cancer Chemother Pharmacol (1999) 44: 117±123
<i>Fayad 2015</i>	Fayad L, Ansell SM, Advani R, i in., Dacetuzumab plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. Leuk Lymphoma. 2015;56(9):2569–2578
<i>Gisselbrecht 2010</i>	Gisselbrecht C., Glass B., Mounier N., i in., Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era, J Clin Oncol. 2010; 28(27):4184-4190
<i>Gisselbrecht 2012</i>	Gisselbrecht C., Schmitz N., Mounier N., i in. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(1) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma, J Clin Oncol. 2012;30(36): 4462-4469
<i>Gnaoui 2007</i>	El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, e i in., Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol. 2007;18(8):1363–8
<i>Gong 2023</i>	Gong I.Y., Aminilari M., Landego I., i in., Comparative effectiveness of salvage chemotherapy regimens and chimeric antigen T-cell receptor therapies in relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma: a network meta-analysis of clinical trials. Leuk Lymphoma. 2023 Oct;64(10):1643-165
<i>Izutsu 2023</i>	Izutsu, K., Kumode, T., Yuda, J., i in., Subcutaneous epcoritamab monotherapy in Japanese adults with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer science 2023; 114(12), 4643–4653
<i>Lee 2023</i>	Lee S., Seeger J.D., Racial disparities in DLBCL: Analysis of SEER data from 2010-2019, American Society of Clinical Oncology, 2023
<i>Lignon 2010</i>	Lignon J., Sibon D., Madelaine I., i in., Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2010 Aug;10(4):262-9
<i>Lisenko 2016</i>	Lisenko K., McClanahan F., Schöning T., i in., Minimal renal toxicity after Rituximab DHAP with a modified cisplatin application scheme in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. BMC Cancer. 2016 Apr 11;16:267
<i>Lopez 2007</i>	Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, i in., GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. Eur J Haematol. 2008;80(2):127–32
<i>Maurer 2014</i>	Maurer M.J., Ghesqui `eres H., Jais J.P., i in., Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy, J Clin Oncol. 2014; 32(10):1066-1073
<i>Mellerio 2022</i>	Mellerio J., <i>The challenges of clinical trials in rare diseases</i> , Br J Dermatol 2022; 187: 453-454

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Mounier 2013</i>	Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, i in., Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. <i>Haematologica</i> . 2013;98(11):1726–31
<i>NCCN 2024</i>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), B-Cell Lymphomas, Version 1.2024 — January 18, 2024
<i>NICE TA649</i>	National Institute of Health and Care Excellence, TA649. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, 2020
<i>NICE TA883</i>	National Institute of Health and Care Excellence, TA883. Tafasitamab with lenalidomide for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, 2023
<i>Papageorgiou 2005</i>	Papageorgiou ES, Tsigotis P, Dimopoulos M, i in., Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. <i>Eur J Haematol</i> . 2005;75(2):124–9
<i>Pettengell 2020</i>	Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, i in., Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). <i>Br J Haematol</i> . 2020;188(2):240–248
<i>Phillips 2024</i>	Phillips, T., Lugtenburg, P., Kalsekar, A., i in., Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab. <i>Clinical lymphoma, myeloma & leukemia</i> 2024; 24(3), e78–e87.e2
<i>Thompson 2014</i>	Thompson C.A., Ghesquieres H., Maurer M.J., i in., Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma, <i>J Clin Oncol</i> . 2014; 32(31):3506-3512
<i>Thuresson 2020</i>	Thuresson P.O., Vander Velde N., Gupta P., i in., A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Adv Ther</i> . 2020 Dec;37(12):4877-4893
<i>Van Den Neste 2016</i>	Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N., i in., Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study, <i>Bone Marrow Transplant</i> 2016; 51(1):51-7
<i>Van Den Neste 2017</i>	Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N., i in., Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study, <i>Bone Marrow Transplant</i> 2017;52(2):216-221