

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

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

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 lutego 2024 r.

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	17
1 Cel opracowania.....	18
2 Opis problemu zdrowotnego.....	18
2.1 Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85).....	18
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	19
2.3 Obraz kliniczny.....	20
2.4 Rozpoznanie .....	20
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	24
2.6 Epidemiologia .....	25
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia .....	26
2.8 Leczenie DLBCL .....	27
2.8.1 Wytyczne kliniczne .....	29
2.8.1.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	29
2.8.2 Finansowanie leczenia DLBCL w Polsce.....	35
2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i> ).....	40
3 Wybór populacji docelowej.....	41
4 Liczebność populacji docelowej .....	43
5 Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab).....	46
5.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	46
5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	53
6 Rekomendacji agencji HTA .....	54
6.1 Rekomendacje AOTMiT .....	54
6.2 Rekomendacje zagraniczne .....	54
7 Dobór komparatorów.....	60
8 Dobór punktów końcowych .....	63
9 Zakres analiz.....	66
9.1 Analiza kliniczna.....	66
9.2 Analiza ekonomiczna .....	67

9.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	68
10	Załączniki.....	70
10.1	Leki refundowane w Polsce w leczeniu DLBCL .....	70
10.2	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	95
10.3	Wnioskowany program lekowy .....	116
10.4	Opis komparatorów.....	139
10.4.1	Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem.....	139
10.4.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	144
10.4.2	Polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem .....	145
10.4.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	151
10.4.3	Terapia CAR-T tisagenlecleucel .....	152
10.4.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	159
10.4.4	Terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel .....	160
10.4.4.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	168
10.4.5	Chemioterapia/immunochemioterapia .....	169
10.4.5.1	Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem .....	169
10.4.5.1.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	185
10.4.5.2	Lenalidomid .....	185
10.4.5.2.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	199
10.4.5.3	Piksantron .....	199
10.4.5.3.1	Obecny sposób finansowania komparatora.....	204
10.5	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	205
	Spis Tabel.....	205
	Spis Wykresów.....	207
	Piśmiennictwo .....	208

## Wykaz skrótów

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (z ang. <i>Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>AWTTC</b>	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
<b>BR</b>	Bendamustyna + rytuksymab
<b>BSC</b>	Najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>BTK</b>	Kinaza tyrozynowa Brutona (z ang. <i>Bruton's Tyrosine Kinase</i> )
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAR-T</b>	Terapia limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (z ang. <i>Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy</i> )
<b>CAR-T Ax</b>	Terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel
<b>CAR-T Tis</b>	Terapia CAR-T tisagenlecleucel
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DALY</b>	Wskaźnik łącznej utraty zdrowia (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
<b>DHL/THL</b>	Chłoniak podwójnego/potrójnego trafienia (z ang. <i>Double-/Triple-Hit Lymphoma</i> ) – wystąpienie podwójnej translokacji genów <i>BCL2</i> i <i>MYC</i> ( <i>double hit</i> ) lub potrójnej z obecnością rearanżacji <i>BCL6</i> ( <i>triple hit</i> )
<b>DLBCL</b>	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )
<b>ECOG</b>	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC QLQ-C30</b>	Kwestionariusz dot. jakości życia (z ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz dot. jakości życia pacjentów (z ang. <i>The EQ-5D descriptive system</i> )
<b>FACT-Lym</b>	Funkcjonalna ocena terapii nowotworowej dla chłoniaka (z ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>GLO</b>	Glofitamab
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorite de Sante</i>

HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HSCT	Przeszczerpienie krwiotwórczych komórek macierzystych (z ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10 ICD-11	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )
INHL	Indolentne NHL (z ang. <i>indolent NHL</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LEN	Lenalidomid
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina (z ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączanych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Studies</i> )
PIX	Piksantron
POL	Polatuzumab
POL+BR	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem
POLA-BR	Polatuzumab + bendamustyna + rytuksymab
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
R	Rytuksymab
RB	Rytuksymab + bendamustyna
R-CHOP	Rytuksymab + cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon
R-CODOX-M	Rytuksymab + cyklofosamid + doksorubicyna + winkrystyna + metotreksat
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )

---

<b>R-IVAC</b>	Rytuksymab + etopozyd + ifosfamid + cytarabina
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>TAF</b>	tafasytamab
<b>TAF+LEN</b>	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomiem
<b>TAF+LEN</b>	Tafasytamab + lenalidomid
<b>TTNT</b>	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>YLL</b>	Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. <i>Years of Life Lost</i> )
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Columvi (glofitamab) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, w ramach programu lekowego.

### Problem zdrowotny

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, z ang. *non-Hodking lymphoma*) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

**Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*)** to odmiana chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania.

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele czynników zwiększających **ryzyko zachorowania** o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią także częste powikłanie zakażenia wirusem HIV. Ryzyko zachorowania wzrasta również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. Do grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymywały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią.

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, takich jak stany gorączkowe, poty nocne i chudnięcie. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmienną, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych, w tym wątroby, śledziony, szpiku kostnego, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skóry,



gruczołów wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serca wraz z osierdziem, nerek i nadnerczy, narządów rozrodczych i gruczołów piersiowych.

U każdego chorego z podejrzeniem DLBCL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnej lokalizacji przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, a następnie klinicznego zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone dodatkowe badania laboratoryjne, w tym ocenę morfologii krwi obwodowej, biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, aktywności LDH i statusu wirusologicznego HIV, HBV, HCV i EBV. Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca jest zalecaną metodą pozyskania materiału diagnostycznego. Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych oraz charakter ich tkankowego wzrostu z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego i charakter odczynu podścieliska stanowią zasadnicze elementy diagnostyki histopatologicznej, którą należy rozszerzyć o badania immunohistochemiczne.

Rozpoznanie DLBCL powinno uwzględniać ocenę stopnia zaawansowania choroby na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor. Stopnie zaawansowania I i II, bez zmian masywnych (<7,5 cm) określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II ze zmianami masywnymi — oznaczający występowanie zmiany o wymiarach co najmniej 7,5 cm lub je przekraczających — oraz III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe. Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także wytyczne międzynarodowej grupy roboczej z Lugano zaleca się u wszystkich chorych na DLBCL przeprowadzenie badania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, z

ang. *positron emission tomography computed tomography*), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawęzłowej.

Chłoniaki DLBCL są chłoniakami NHL najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych. W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20–24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat.

Według danych KRN w 2020 r. zarejestrowano w Polsce 1 420 nowych zachorowań na chłoniaki nieziarnicze rozlane (z ang. *Non-Hodgkin diffuse lymphomas*), w tym 743 przypadków u mężczyzn oraz 677 przypadków u kobiet. Łączna liczba zgonów z powodu tych nowotworów wyniosła 474 osoby, w tym 236 kobiety i 238 u mężczyzn.

### Wybór populacji docelowej

Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla glofitamabu w monoterapii stanowią będą pacjenci spełniający następujące kryteria ogólne:

- 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;

- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

oraz jednocześnie spełniających kryterium szczegółowe:

- 1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 2) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego.

Założenia te są zgodne z obowiązującym zakresem wskazania rejestracyjnego.

### Oceniana interwencja

Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwalentnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowalentnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie z CD20 na limfocycie B i CD3 na limfocycie T, glofitamab pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytotoxicytnych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.

Produkt leczniczy Columvi został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 7 lipca 2023 r. w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Jednocześnie lek ten uzyskał status leku sierocznego, stosowanego w przypadku leczenia choroby zagrażającej życiu lub przewlekłe wyniszczającej, której częstość występowania w UE nie może przekraczać 5 na 10 000 osób.

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Zasadniczym jego celem u większości pacjentów jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia, a u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia. Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem pacjenta.

W przypadku wczesnej postaci DLBCL zaleca się zastosowanie R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) z uzupełniającą ISRT lub wyłączną immunochemioterapią R-CHOP.

U chorych na DLBCL w zaawansowanych stadiach choroby zaleca się podanie 6–8 cykli R-CHOP-21, których wariantami jest 6 cykli R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, z następczymi 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu. Nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, a także u chorych na DHL/THL; najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą mogą być protokoły R-CHOEP-14 (z etopozydem), R-CODOX-M/R-

IVAC (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat/rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina) lub DA-EPOCH-R (etopozyd, prednizonon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna z rytuksymabem). Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT w celu konsolidacji CR1, zwłaszcza w ramach badań klinicznych. Po zakończeniu immunochemioterapii zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (>7,5 cm) lub lokalizacje pozawęzłowe.

Pomimo iż większość chorych na DLBCL udaje się wyleczyć za pomocą immunochemioterapii składającej się z 6–8 cykli R-CHOP to wciąż około 10–15% chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20–30% dochodzi później do nawrotu choroby. Rokowania u pacjentów nieodpowiadających na schemat R-CHOP jest złe, chociaż istotny odsetek udaje się wyleczyć wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT).

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu DLBCL zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby. U chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. U chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię wspomaganą auto-HSCT. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid np. schematy R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna), R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid).

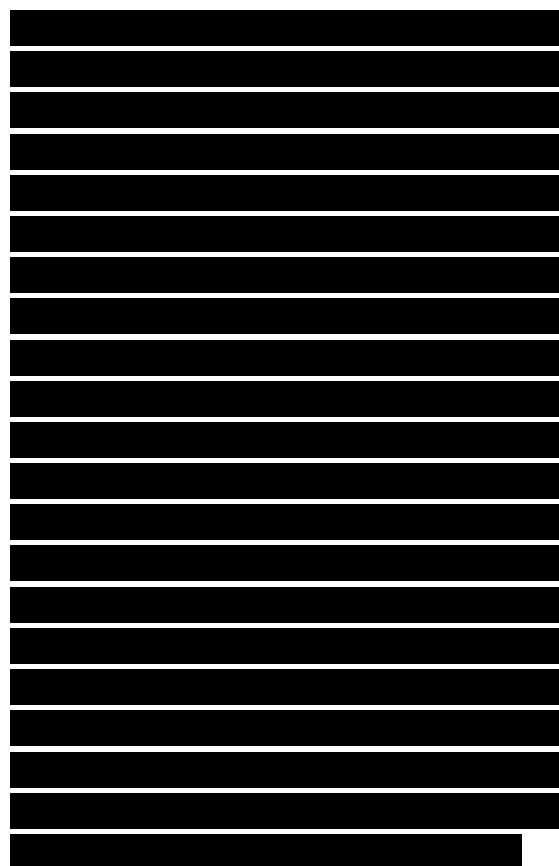
**Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%.** W przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami.

W warunkach polskich na początkowym etapie leczenia (w pierwszej linii) pacjenci mają dostęp do klasycznych immunochemioterapii oraz do bardziej nowoczesnego leczenia udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023): polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, jeżeli jest to możliwe wykonuje się przeszczepienie komórek macierzystych. W dalszej linii możliwe jest zastosowanie polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i tafasytamab stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, również zapewniające możliwość leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. W kolejnych liniach u pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego oraz po wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciało anti-CD20 i antracykliny i jednocześnie z opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznową/progresją w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) możliwe jest zastosowanie terapii CART-T (aksykabtagenu cyloleucelu i tisagenlecleucelu). Wciąż jednak pozostaje niezaspokojoną potrzeba zdrowotną udostępnienie nowoczesnych terapii pozwalających na wydłużenie przeżycia chorych na DLBCL z

opornością/nawrotem choroby, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Glofitamab potencjalnie może zastępować w trzeciej i dalszych liniach każdą dostępną terapię, w zależności od wcześniej stosowanych interwencji (chemioterapię, immunochemioterapię, skojarzenia polatuzumabu lub tafasytamabu, leczenie CAR-T), natomiast jako nowoczesna terapia o udowodnionej skuteczności (przeciwciała bispecyficzne) znajdzie szczególne zastosowanie u pacjentów, u których na tym etapie leczenia nie ma możliwości przeprowadzenia przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub leczenia CAR-T (lub wykonano już takie zabiegi), czyli u chorych ze szczególnie niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi.

Polscy eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w 2021 r. wskazywali, że w III linii leczenia DCBL stosowana jest chemioterapia – piksantron (20-30% pacjentów) oraz inne schematy chemioterapii m.in.: GDP (15% pacjentów), DHAP (10% pacjentów), ICE (5%), ESHAP (5% chorych), IVAC (5% chorych), EPOCH (3% chorych), immunochemioterapię: R-GemOx (2% pacjentów), przy czym podkreślano, że terapie te należy traktować jako linie leczenia ratunkowego o porównywalnej skuteczności, których zastosowanie ograniczone może być stanem chorego i praktyką przyjętą w danym ośrodku. W przypadku IV linii leczenia eksperci wskazywali na brak (wydanych w tym czasie) rekomendacji ściśle odnoszących się do tej grupy pacjentów oraz na możliwość zastosowania schematów chemioterapii niewykorzystywanych uprzednio w leczeniu danego chorego np. piksantronu, CVP. Pozostali chorzy wg ankietowanych otrzymywali leczenie udostępniane w ramach badań klinicznych (w tym terapię CAR-T) lub leczenie objawowe (AOTMiT Polivy 2021).

Należy przy tym zwrócić uwagę na rozbieżność w zakresie wskazywanych w starszych wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów terapii właściwych dla chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma liniami terapii, a terapiami wskazywanymi jako będące obecnie „wiodącymi” wg nowszych zaleceń oraz objętych refundacją po 2022 r. Problem ten podkreśla również EMA, wskazując, że aktualny standard postępowania w Unii Europejskiej w leczeniu  $\geq 3$  linii pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL jest trudny do ustalenia, a schemat immunochemioterapii tj. R-CHOP był standardem opieki przez niemal trzy dziesięciolecia, co nadal znajduje odzwierciedlenie historyczne w starszych zaleceniach m.in. w wytycznych ESMO.



W związku z powyższym, biorąc pod uwagę dostępność wskazywanych w wytycznych klinicznych terapii i rzeczywistą możliwość ich zastosowania u polskich pacjentów jako możliwe

komparatory należy wskazać wszystkie terapie potencjalnie możliwe do zastosowania: chemioterapię (w tym piksantron), immunochemioterapię (w tym z udziałem rytuksymabu/bendamustyny/lenalidomidu) zastosowanie skojarzenia polatuzumabu wedotyiny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, zastosowanie tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz refundowane obecnie terapie CART-T: akcykabtagen cyloleucel/ tisagenlecleucel. Należy przy tym zaznaczyć, że biorąc pod uwagę mnogość możliwości terapeutycznych oraz ocenę leku mającego status sierocego, najważniejsze jest porównanie z zalecanymi w wytycznych nowoczesnymi terapiami (jak skojarzenia polatuzumabu i tafasytamabu oraz CAR-T) oraz dodatkowo można rozważyć ocenę z przedstawicielami chemioterapii/immunochemioterapii (w zależności od dostępności danych klinicznych i możliwości wykonania skorygowanych porównań pośrednich). Traktując natomiast glofitamab jako nową dodatkową, skuteczną opcję terapeutyczną, poszerzającą potencjał linii leczenia (wytyczne NCCN wskazują na pacjentów o silnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych, bez dostępności do leczenia o udowodnionej skuteczności, tj. chorych po  $\geq 2$  liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub terapii CAR-T), jako główne komparatory należy wskazać skojarzenia polatuzumabu i tafasytamabu oraz ewentualnie przedstawicieli chemioterapii/immunochemioterapii (w zależności od dostępności danych do oceny klinicznej).

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)
  - wiek 18 lat i powyżej
  - stan sprawności 0-2 według skali ECOG
  - nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie

- zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** glofitamab stosowany w monoterapii w zalecanym dawkowaniu (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - chemioterapia/immunochemioterapia (piksantron, monoterapia lub skojarzenia – lenalidomid, bendamustyna, rytuksymabem i inne)
  - polatumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem
  - tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem)
  - terapia CAR-T (aksykabtagen cyloleucel)
  - terapia CAR-T (tisagenlecleucel)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
  - Przeżycie całkowite (OS)
  - Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
  - Odpowiedź na leczenie
  - Jakość życia
  - Bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych. W ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

### Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Columvi w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Columvi w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej



interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Columvi w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Columvi jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu

produktu leczniczego Columvi w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na DLBCL.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Columvi. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia DLBCL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii

medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe kosztów ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.



**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Columvi (glofitamab) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, w ramach programu lekowego.

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Chłoniak rozlany z dużych komórek B (ICD-10: C83, C85)

Chłoniaki nieziarnicze (NHL, z ang. *non-Hodking lymphoma*) to nowotwory tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych. Cechą charakterystyczną NHL jest rozrost klonalny komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych (NK). Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarniczych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra bądź żołądek.

**Chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) to odmiana chłoniaków nieziarniczych wywodzących się z dojrzałych obwodowych limfocytów B, pochodzących z ośrodków rozmnażania (PTOK 2020).**

W Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 został oparty kodami C83 i C85 (ICD-10 2019), natomiast wg klasyfikacji ICD-11 jest oznaczony kodami 2A81 i XH9B17 (ICD-11 2023).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>C83</b>	<b>Chłoniak nieziarniczy rozlany</b>
C83.0	Z małych komórek (rozlany)
C83.1	Z małych komórek z wpuklonym jądrem (rozlany)
C83.2	Mieszany z małych i dużych komórek (rozlany)

ICD-10	Rozpoznanie
C83.3	Z dużych komórek (rozlany)
C83.4	Immunoblastyczny (rozlany)
C83.5	Limfoblastyczny (rozlany)
C83.6	Nieodróżnicowany (rozlany)
C83.7	Guz Burkitta
C83.8	Inne postacie rozlanych chłoniaków nieziarnicznych
C83.9	Rozlany chłoniak nieziarniczny, nieokreślony
<b>C85</b>	<b>Inne i nieokreślone postacie chłoniaka nieziarniczego</b>
C85.0	Mięsak limfatyczny
C85.1	Chłoniak z komórek B, nieokreślony
C85.7	Inne określone postacie chłoniaka nieziarniczego
C85.9	Chłoniak nieziarniczny, nieokreślony

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Etiologia większości DLBCL pozostaje niewyjaśniona. Istnieje wiele **czynników zwiększających ryzyko zachorowania** o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem, w tym środowiskowe, infekcyjne, immunologiczne i jatrogenne. Większą zachorowalność na DLBCL obserwuje się u pracowników przemysłu chemicznego (gumowego i petrochemicznego), rolników (kontakt z herbicydami i pestycydami), a także wśród osób narażonych na kontakt z benzenem, azbestem oraz promieniowaniem jonizującym. Częściej na DLBCL chorują osoby spokrewnione w pierwszej linii z chorymi na nowotwory układu chłonnego, w tym zwłaszcza na chłoniaka Hodgkina (HL, z ang. *Hodgkin lymphoma*) lub DLBCL. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Ameryce Północnej, Europie i Australii wskazuje się także częstsze zachorowania na DLBCL u osób z chorobami autoimmunizacyjnymi, wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz wyższym wskaźnikiem masy ciała ([BMI, z ang. *body mass index*]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) w okresie dorastania (PTOK 2020).

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B stanowią częste powikłanie zakażenia wirusem upośledzenia odporności (HIV, z ang. *human immunodeficiency virus*). Przyczyną jest postępująca i głęboka immunosupresja wywołana czynnikiem patogennym. U chorych na AIDS (z ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) ryzyko zachorowania jest prawie 100-krotnie większe niż w ogólnej populacji. Ryzyko zachorowania wzrasta również u osób z wrodzonymi i nabytymi defektami immunologicznymi oraz u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu po przeszczepieniach narządów. Do grupy zwiększonego

ryzyka zachorowania na DLBCL należą także osoby, które z powodu innej choroby nowotworowej otrzymały wcześniej chemioterapię, zwłaszcza w skojarzeniu z radioterapią (*PTOK 2020*).

Mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej prawidłowych limfocytów w DLBCL, bez względu na czynnik etiologiczny, są podobne i polegają na wystąpieniu niestabilności genetycznej z następowym zaburzeniem regulacji stopnia ekspresji onkogenów i/lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych. Mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych mogą prowadzić do zaniku prawidłowych funkcji ich białek, a w konsekwencji do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego oraz procesów różnicowania i proliferacji komórkowej. W odróżnieniu od onkogenów mutacje i delecje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla określonych podtypów DLBCL i pojawiają się zwykle w późniejszych stadiach choroby opornych na leczenie (*PTOK 2020*).

### 2.3 Obraz kliniczny

Większość chorych na DLBCL zgłasza się do lekarza z powodu powiększenia węzłów chłonnych (60%) i/lub obecności guza w obszarze pozawęzłowym (40%), a także ze względu na obecność objawów ogólnych choroby, takich jak stany gorączkowe, poty nocne i chudnięcie. Powiększone węzły chłonne są zwykle niebolesne, skóra nad nimi pozostaje niezmieniona, rozmiarami przekraczają średnicę 2 cm i wykazują tendencję do zrastania się w pakiety. Pozostałe objawy kliniczne mogą zależeć od zajęcia procesem chorobowym innych niż obwodowe węzły chłonne narządów limfatycznych i pozalimfatycznych, w tym wątroby, śledziony, szpiku kostnego, pierścienia Waldeyera, przewodu pokarmowego, układu oddechowego, ośrodkowego układu nerwowego (OUN), skóry, gruczołów wydzielania zewnętrznego (tarczyca, ślinianka) oraz, rzadziej, serca wraz z osierdziem, nerek i nadnerczy, narządów rozrodczych i gruczołów piersiowych (*PTOK 2020*).

### 2.4 Rozpoznanie

U każdego chorego z podejrzeniem DLBCL należy przeprowadzić dokładne badania podmiotowe i przedmiotowe, laboratoryjne i obrazowe w celu ustalenia optymalnej lokalizacji przeprowadzenia biopsji diagnostycznej, a następnie klinicznego zaawansowania choroby (CS, z ang. *clinical staging*) i czynników rokowniczych (*PTOK 2020*).

Wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone dodatkowe badania laboratoryjne, w tym ocenę morfologii krwi obwodowej, biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, aktywności LDH i statusu wirusologicznego HIV, HBV, HCV i EBV (*PTOK 2020*).

Chirurgiczne wycięcie lub biopsja wycinająca (*surgical excisional/incisional biopsy*) jest zalecaną metodą pozyskania materiału diagnostycznego. W przypadku braku takiej możliwości należy wykonać biopsję gruboigłową (*core needle biopsy*), chociaż uzyskiwany w ten sposób materiał diagnostyczny może być niewystarczający. Biopsja cienkoigłowa (*fine needle aspiration*) jest przeciwwskazana (PTOK 2020).

W celu oceny materiału diagnostycznego zaleca się przeprowadzenie badania patologicznego przez doświadczonego hematopatologa, z wykorzystaniem pozostałych parametrów kliniczno-laboratoryjnych w ramach pracy zespołu wielodyscyplinarnego (MDT, z ang. *multidisciplinary team*). W tym celu wszyscy chorzy powinni mieć przeprowadzone badania: morfologii krwi obwodowej, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*), biochemicznych parametrów wydolności wątroby i nerek, badania wirusologiczne (HIV, wirus zapalenia wątroby typu B [HBV, z ang. *hepatitis B virus*] i typu C [HCV, z ang. *hepatitis C virus*], wirus Epsteina-Barr [EBV, z ang. *Epstein-Barr virus*]). Frakcja wyrzutowa lewej komory powinna być oceniona za pomocą echokardiografii lub angiografii radioizotowej (MUGA, z ang. *multigated acquisition scan*) u wszystkich chorych powyżej 65. roku życia lub z kardiologiczną przeszłością chorobową. Ponadto u kobiet w okresie rozrodczym należy rozważyć działania mające na celu zachowanie płodności, a u mężczyzn — zamrożenie nasienia (PTOK 2020).

**Ocena morfologiczna komórek chłoniakowych oraz charakter ich tkankowego wzrostu z zachowaniem lub zatarciem prawidłowego utkania chłonnego i charakter odczynu podścieliska stanowią zasadnicze elementy diagnostyki histopatologicznej, którą należy rozszerzyć o badania immunohistochemiczne.** Pozwalają one między innymi na różnicowanie określonych podtypów chłoniaka z nowotworami wywodzącymi się z innych tkanek, a także od nowotworów wywodzących się z innych tkanek, na przykład w wyniku barwienia na obecność cytokeratyny (marker nowotworów nabłonkowych) i/lub antygenu CD45 (antygen panlimfocytarny). Zastosowanie określonych przeciwciał monoklonalnych pozwala na rozpoznanie DLBCL (CD19, CD20, CD22, CD79a) oraz różnicowanie z innymi chłoniakami B-komórkowymi (CD5, CD23, CD10) i T/NK-komórkowymi (CD4, CD8, CD3, CD16, CD56), zmianami odczynowymi (ocena łańcuchów lekkich Ig kappa i lambda) i innymi nowotworami (CD45, cytokeratyna) (PTOK 2020).

Profilowanie ekspresji genów (GEP, z ang. *gene expression profiling*) identyfikuje co najmniej dwa różne podtypy DLBCL, w tym wywodzące się z ośrodków rozmnażania (GCB, z ang. *germinal centre B-cell like*) lub z aktywowanych komórek B (ABC, z ang. *activated B-cell like*). Opublikowano wiele algorytmów immunohistochemicznych (IHC), które miały na celu zastąpić profilowanie molekularne GEP. Chociaż algorytmy IHC wykazywały dobrą wzajemną korelację, ich znaczenie rokownicze było niejednoznaczne po wprowadzeniu do leczenia rytuksymabu. Najczęściej stosuje się algorytm Hansa, w którym

immunohistochemicznym surogatem podtypu GCB-DLBCL są komórki CD10(+) lub CD10(-), BCL6(+), IRF4/MUM1(-). Wszystkie pozostałe klasyfikuje się jako DLBCL spoza ośrodków rozmnażania (non-GCB) (PTOK 2020).

Translokacje genu *MYC*, stwierdzone za pomocą badania fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *fluorescent in-situ hybridization*) u 5–10% chorych na DLBCL. U niektórych chorych obserwuje się dodatkowe rearanżacje genetyczne, w tym *BCL2* i/ lub *BCL6* (DHL/THL, z ang. *double-/triple-hit lymphoma*). Według wyników ostatnich badań znaczenie prognostyczne może mieć również partner rearanżacyjny genu *MYC*. Zaleca się by, jeśli to możliwe, wszyscy pacjenci powinni mieć przeprowadzone badanie FISH na obecność translokacji *MYC*, a w przypadku stwierdzenia jej obecności — dalsze badania w celu wykrycia rearanżacji genów *BCL2* i *BCL6* (PTOK 2020).

**Rozpoznanie DLBCL powinno uwzględniać ocenę stopnia zaawansowania choroby na podstawie zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji Ann Arbor.** Stopnie zaawansowania I i II, bez zmian masywnych (<7,5 cm) określa się łącznie jako zaawansowanie ograniczone. Stopień II ze zmianami masywnymi — oznaczający występowanie zmiany o wymiarach co najmniej 7,5 cm lub je przekraczających — oraz III i IV określa się jako zaawansowanie rozległe. Ze względu na większą czułość badania i lepszą ocenę skuteczności leczenia, a także wytyczne międzynarodowej grupy roboczej z Lugano zaleca się u wszystkich chorych na DLBCL przeprowadzenie badania pozytonowej tomografii emisyjnej w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT, z ang. *positron emission tomography computed tomography*), zwłaszcza w przypadku występowania choroby pozawęzłowej. W przypadku braku dostępności PET-CT należy wykonać badanie CT ze wzmocnieniem kontrastowym okolic szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy (PTOK 2020). Zmodyfikowana w Lugano klasyfikacja z Ann Arbor została przedstawiona w tabelach poniżej.

Tabela 2. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).

Narząd/ tkanka	Ocena kliniczna	Wychwył FDG	Badanie obrazowe	Zajęcie wskazujące na chłoniaka
Węzły chłonne	Wyczuwalne	Chłoniak awidny	PET-TK	Zwiększony wychwył FDG
	Wyczuwalne	Chłoniak nieawidny	TK	Powiększenie węzłów chłonnych niewyjaśnione inną przyczyną
Śledziona	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-TK	Rozlany wychwył FDG, pojedyncza zmiana, zmiany prosówkowate, guzki
		Chłoniak nieawidny	TK	> 13 cm długości pionowej, naciek, guzki

Wątroba	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny Chłoniak nieawidny	PET-TK TK	Rozlany wychwyt FDG, guzki
			TK	Zmiana/y naciekowe w mózgowiu
OUN	Objawy podmiotowe i przedmiotowe		MRI	Naciek opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany naciekowe w mózgowiu
			CSF	Cytologia, badanie immunofenotypowe
Inne: skóra, płuca, przewód pokarmowy, kości, szpik kostny	Objawy zależne od lokalizacji		PET-CT*, biopsja	Naciek chłoniakowy

\* Badanie PET-CT wystarcza do oceny zajęcia szpiku kostnego, może również z dużym prawdopodobieństwem uwidocznić zajęcie innych tkanek/narządów pozalimfatycznych; jeśli to konieczne, można rozważyć wykonanie biopsji tkanki/narządu; **CSF**— płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *cerebrospinal fluid*); **FDG** — fluorodeoksyglukoza (z ang. *fluorodeoxyglucose*); **MRI** — rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); **OUN** — ośrodkowy układ nerwowy; **PET** — pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); **TK**— tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*).

Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
<b>Ograniczony</b>		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym 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 zajętejmi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

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

Badanie rezonansu magnetycznego (MRI, z ang. *magnetic resonance imaging*) w połączeniu z CT mózgowia, oczodołów i zatok jest zalecane u chorych z podejrzeniem zajęcia OUN lub okolic twarzoczaszki. Diagnostyczną punkcję lędźwiową, z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF, z ang. *cerebrospinal fluid*) za pomocą badania cytologicznego i cytometrii przepływowej, należy wykonać w przypadku podejrzenia zajęcia OUN lub wysokiego ryzyka wystąpienia takiej lokalizacji; jednocześnie należy w takim przypadku podać dokanałowo metotreksat (MTX, z ang. *methotrexate*). Rola rutynowej biopsji szpiku kostnego jest kwestionowana ze względu na to, że jego zajęcie może być wystarczająco obrazowane

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

badaniem PET, które częściej wykazuje zajęcie jedno- lub wieloogniskowe niż naciek rozlany (PTOK 2020).

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Pomimo iż większość chorych na DLBCL udaje się wyleczyć za pomocą immunochemioterapii składającej się z 6–8 cykli R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) to wciąż **około 10–15% chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20–30% dochodzi później do nawrotu choroby**. Rokowania u pacjentów nieodpowiadających na schemat R-CHOP jest złe, chociaż istotny odsetek udaje się wyleczyć wysokodawkowaną chemioterapią wspomaganą przeszczepieniem autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest bardzo złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10% (PTOK 2020).

Podtyp ABC-DLBCL wykazywał gorsze rokowanie w czasach sprzed immunochemioterapii. Mimo że R-CHOP przyczyniło się do poprawy wyników leczenia w obu podtypach molekularnych DLBCL, podtyp ABC-DLBCL wykazuje jednak wciąż gorsze rokowanie w porównaniu z GCB-DLBCL w odniesieniu do odsetka 3-letniego czasu wolnego od progresji choroby, czyli 40% w porównaniu z 75% (PTOK 2020).

Translokacje genu *MYC* związane są z gorszym rokowaniem u pacjentów leczonych za pomocą R-CHOP. Dodatkowe rearanżacje genetyczne, w tym *BCL2* i/ /lub *BCL6* związane są z gorszym rokowaniem i medianą czasu całkowitego przeżycia nieprzekraczającą roku. Mutacje genu *TP53* i zwiększona ekspresja białka P53 także wiążą się z gorszym rokowaniem obu podtypów molekularnych DLBCL. Ponadto u 20–30% chorych na DLBCL dochodzi do nadekspresji białek *MYC* i *BCL2*, ocenianych za pomocą IHC, co również ma negatywne znaczenie rokownicze: odsetek 5-letnich OS chorych na DLBCL leczonych R-CHOP nie przekracza 30–40%. W przeciwieństwie do chłoniaków DHL/THL, które zwykle mają sygnaturę molekularną typu GCB-DLBCL, chłoniaki przebiegające z nadekspresją *BCL2/BCL6* najczęściej należą do podtypu ABC-DLBCL (PTOK 2020).

**Do klinicznych czynników prognostycznych obciążających rokowanie u chorych na DLBCL należą:** zaawansowany stan kliniczny według zmodyfikowanej w Lugano klasyfikacji z Ann Arbor, wysoki indeks rokowniczy według Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (IPI, *International Prognostic Index*) i duża masa guza (tzw. choroba bulky > 7,5 cm).



Tabela 4. Międzynarodowy Indeks Progностyczny IPI - dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi.

Międzynarodowy Indeks Progностyczny IPI- dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi (DLCL)	
Czynnik rokowniczy	Czynniki ryzyka
Wiek chorego	> 60 lat
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	≥ 2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbor	III/IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	> 1
Aktywność LDH w surowicy	> normy
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Pośrednio niskiego	2
Pośrednio wysokiego	3
Wysokiego	≥ 4
IPI dla chorych ≤ 60. rż. (aaIPI, z ang. <i>age-adjusted IPI</i> )	
Stan ogólny chorego wg kryteriów ECOG	
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg skali Ann Arbo	
Aktywność LDH w surowicy	
Grupy ryzyka	Liczba obciążających czynników
Niskiego	≤ 1
Wysokiego	≥ 2

## 2.6 Epidemiologia

Chłoniaki DLBCL są chłoniakami NHL najczęściej występującymi u dorosłych, stanowiącymi 30–40% wszystkich przypadków zachorowań i około 80% spośród tak zwanych chłoniaków agresywnych (*PTOK 2020*).

W Europie częstość występowania DLBCL szacuje się na kilkanaście przypadków na 100 tys. ogólnej populacji na rok i wzrasta z wiekiem: od 2 na 100 tys. w wieku 20–24 lat, 45 na 100 tys. w wieku 60–64 lat i do 112 na 100 tys. w wieku 80–84 lat (*PTOK 2020*).

Według danych KRN w 2020 r. zarejestrowano w Polsce 1 420 nowych zachorowań na chłoniaki niezarnicze rozlane (z ang. *Non-Hodgkin Diffuse Lymphomas*), w tym 743 przypadków u mężczyzn oraz 677 przypadków u kobiet. Łączna liczba zgonów z powodu tych nowotworów wyniosła 474 osoby, w tym

236 kobiety i 238 u mężczyzn (KRN 2023). Tabela poniżej przedstawia wartości współczynników zachorowalności i umieralności na chłoniaki nieziarnicze rozlane w Polsce w 2020 roku.

Tabela 5. 4. Współczynniki zachorowalności i umieralności na chłoniaki nieziarnicze rozlane w Polsce w 2020 r. (KRN 2023).

Współczynniki / 100 000 osób		ogółem	kobiety	mężczyźni
Współczynnik umieralności	ASW	0,54	0,45	0,66
	ASE	1,33	1,11	1,69
	surowy	1,24	1,19	1,28
Współczynnik zachorowalności	ASW	2,07	1,63	2,55
	ASE	3,83	3,24	4,58
	surowy	3,70	3,42	4,01

ASW – współczynnik standaryzowany wg populacji światowej; ASE – współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej.

## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne oraz jakość życia

### Koszty bezpośrednie

W publikacji *Gatwood 2022* zaprezentowano wyniki oceny kosztów całkowitych leczenia pacjentów z opornym/nawrotowym DLBCL. Analiza prowadzona była w oparciu o dane o pacjentach ze Stanów Zjednoczonych pochodzące z bazy danych IQVIA PharMetrics® Plus z uwzględnieniem wyłącznie tych pacjentów, którzy otrzymali leczenie pierwszej linii (wyłącznie schemat R-CHOP lub terapię podobną do R-CHOP tj. przynajmniej rytuksymab, cyklofosfamid i jeden kortykosteroid) między 1 stycznia 2015 r. a 31 grudnia 2021 r., a następnie otrzymali leczenie drugiej linii lub późniejszej. Uzyskane wyniki wskazują, że całkowite koszty opieki zdrowotnej w przypadku nawrotowego lub opornego DLBCL wzrastały wraz z każdą dodatkową linią leczenia, a najwyższy procent całkowitych kosztów stanowiły koszty hospitalizacji, a następnie koszty ambulatoryjne i apteczne. Średni miesięczny koszt opieki zdrowotnej w przealiczeniu na pacjenta w kolejnych liniach leczenia wyniósł 41 700 \$ (SD: 39 767 \$) dla 2 linii leczenia, 58 906 \$ (SD: 70 966 \$) dla 3 linii leczenia i 81 927 \$ (SD: 79 152 \$) dla 4 linii leczenia.

### Koszty pośrednie

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną

rozpoznaniami ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) w Polsce w 2019 roku wynosiło: 138,90 DALY/100 tys. mieszkańców i 132,09 YLL /100 tys. mieszkańców. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Obciążenie chorobowe spowodowaną rozpoznaniami ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) (AOTMiT Breyanzi 2023).

współczynnik na 100 tys. (95% CI)	ogółem	kobiety	mężczyźni
DALY	138,90 (117,45; 163,31)	113,52 (90,50; 140,18)	165,93 (133,44; 208,00)
YLL	132,09 (110,92; 156,05)	107,84 (85,18; 134,06)	157,92 (126,75; 200,80)

DALY – lata życia skorygowane niesprawnością (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*); YLL – utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu /utracone lata życia (z ang. *Years of Life Lost*).

### Jakość życia

Objawy choroby (np. gorączka, nawracające nocne poty, utrata masy ciała i/lub objawy związane z powiększeniem węzłów chłonnych), a także objawy niewydolności szpiku kostnego, wraz z skutkami ubocznymi związanymi z leczeniem, często prowadzą do pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), w tym sprawności fizycznej i uczucia zmęczenia (*Tholstrup 2011*). W porównaniu z ich rówieśnikami z populacji ogólnej więcej pacjentów z DLBCL doświadcza lęku i depresji. Pogorszoną HRQoL odnotowano również dla młodszych w porównaniu do starszych osób, które przeżyły DLBCL. Wyniki sugerują, że wpływ DLBCL na jakość życia może być silniejszy u mężczyzn oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi, u których odnotowywano zwiększone zmęczenie fizyczne i obciążenie objawami, zwiększone emocjonalne wpływy, zmęczenie psychiczne i depresję, oraz zmniejszoną sprawność fizyczną i ogólny stan zdrowia w porównaniu z pacjentami bez chorób współistniejących (*Paunescu 2022*). HRQoL, której pogorszenie stwierdza się wraz ze zwiększającą się liczbą wcześniejszych linii leczenia, jest istotnym czynnikiem brany pod uwagę przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL (*Phillips 2023*). Dowody naukowe dotyczące wpływu leczenia na jakość życia pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL są ograniczone i przynoszą sprzeczne wyniki (*Spira 2022*), jednak dla większości terapeutyków stosowanych w leczeniu pacjentów z DLBCL otrzymujących uprzednio  $\geq 2$  linie leczenia odnotowuje się negatywny lub brak wpływu na HRQoL (*Phillips 2023*).

## 2.8 Leczenie DLBCL

Leczenie chorych na DLBCL powinno być wdrożone jak najszybciej od momentu rozpoznania. Zasadniczym jego celem u większości pacjentów jest uzyskanie całkowitej remisji (CR) i wyleczenia, a u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego należy dążyć do przedłużenia i poprawy jakości życia.

Strategie terapeutyczne są głównie uwarunkowane zaawansowaniem choroby i czynnikami rokowniczymi, wiekiem i stanem ogólnym chorego oraz chorobami towarzyszącymi i wyborem pacjenta (*PTOK 2020*).

### Leczenie pierwszej linii – wczesne stadia choroby

W przypadku wczesnej postaci DLBCL (CS I) bez zmiany masywnej (<7,5 cm) w obszarach z dobrą tolerancją radioterapii (pachwina, pacha, szyja) zaleca się zastosowanie 3–4 cykli R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy. Alternatywą dla leczenia skojarzonego w przypadku lokalizacji choroby w obszarach predestynowanych do wystąpienia wczesnej lub późnej toksyczności po radioterapii może być wyłączna immunochemioterapia 6 cyklami R-CHOP. U osób chorych na wczesną postać DLBCL (CS II) bez zmiany masywnej (<7,5 cm) należy zastosować 6 cykli R-CHOP. Pacjentów chorych na wczesną postać DLBCL (CS I-II) ze zmianą masywną należy leczyć tak jak w przypadku choroby zaawansowanej, czyli 6 cyklami R-CHOP z uzupełniającą ISRT w dawce 30 Gy na obszary *bulky* (*PTOK 2020*).

### Leczenie pierwszej linii – zaawansowane stadia choroby

U chorych na DLBCL w zaawansowanych stadiach choroby zaleca się podanie 6–8 cykli R-CHOP-21, których wariantami jest 6 cykli R-CHOP-21 lub R-CHOP-14, z następczymi 2 dodatkowymi dawkami rytuksymabu. Nie ma ustalonego standardu postępowania u pacjentów wysokiego ryzyka według IPI, a także u chorych na DHL/THL; najczęściej stosuje się schemat R-CHOP, którego alternatywą mogą być protokoły R-CHOEP-14 (z etopozydem), R-CODOX-M/R-IVAC (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, metotreksat/rytuksymab, etopozyd, ifosfamid, cytarabina) lub DA-EPOCH-R (etopozyd, prednizolon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna z rytuksymabem). Można rozważyć zastosowanie wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganą auto-HSCT w celu konsolidacji CR1, zwłaszcza w ramach badań klinicznych. Po zakończeniu immunochemioterapii zaleca się zastosowanie uzupełniającej ISRT na wyjściowe zmiany masywne (>7,5 cm) lub lokalizacje pozawęzłowe. U niektórych chorych należy rozważyć profilaktykę zmian w OUN. Różnicowanie podtypów molekularnych na GCB-DLBCL w porównaniu z ABC-DLBCL, poza protokołami badań klinicznych, nie powinno mieć wpływu na podejmowane decyzje terapeutyczne (*PTOK 2020*).

### Choroba oporna lub nawrotowa

W przypadku wystąpienia oporności lub nawrotu DLBCL zaleca się przeprowadzenie biopsji potwierdzającej rozpoznanie wraz z oceną stopnia zaawansowania choroby. U chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się wysokodawkowaną chemioterapię

wspomagana auto-HSCT. Głównym celem leczenia ratunkowego jest zmniejszenie masy nowotworu i wykazanie chemiowrażliwości przed procedurą auto-HSCT. Wybór schematu leczenia II linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności, możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia i ponoszonych kosztów leczenia. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid np. schematy R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna), R-ICE (rytuksymab, etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) (PTOK 2020).

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie II linii pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyliny. Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron — pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej (PTOK 2020).

### 2.8.1 Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej poszukiwano dokumentów wydanych przez wiodące europejskie i północnoamerykańskie towarzystwa/organizacje dotyczące leczenia chorych na opornego/nawrotowego DLBCL, opublikowanych w języku angielskim. W jego wyniku odnaleziono rekomendacje:

- *National Comprehensive Cancer Network z 2024 r. (NCCN 1.2024);*
- *Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 r. (PTOK 2020);*
- *European Society for Medical Oncology z 2015 r., częściowo zaktualizowane w 2018 r. i 2020 r. (ESMO 2015, ESMO 2018, ESMO 2020).*

Data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2024 r.

#### 2.8.1.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

W wyniku wyszukiwania odnaleziono zalecenia opracowane przez trzy towarzystwa medyczne, jednak wydaje się, że najstarsze z nich, wytyczne ESMO, opublikowane w 2015 r., a w późniejszym okresie jedynie częściowo zaktualizowane nie powinny być traktowane jako wyznacznik standardu postępowania w chwili obecnej. Wytyczne ESMO z 2015 r. zalecają bowiem „starsze/klasyczne” terapie tj. chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie (R-GemOx), udział w badaniach klinicznych lub jeśli występują kolejne nawroty/progresja również leczenie paliatywne. Wytyczne wymieniają

także piksantron, jednak w pierwszej kolejności zalecają włączanie pacjentów do badań klinicznych dla nowych leków. Również zalecenia ESMO z 2018 r. skupiające się na leczeniu osób starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby wskazują, iż w przypadku chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematów chemioterapii opartych na rytuksymabie (R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE) w zmniejszonej dawce, bądź schematu R-GemOx. Rekomendowane są również chemioterapeutyki stosowane w monoterapii, tj. bendamustyna lub piksantron. Należy przy tym podkreślić, że w opinii EMA aktualny standard postępowania w Unii Europejskiej w leczeniu  $\geq 3$  linii pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL jest trudny do ustalenia, a schemat immunochemioterapii tj. R-CHOP był standardem opieki przez niemal trzy dziesięciolecia, co nadal znajduje odzwierciedlenie m.in. w wytycznych ESMO (*EPAR Columvi 2023*).

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantron, przy czym również te wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku.

Jedyne wytyczne NCCN uwzględniają możliwość zastosowania glofitamabu, wskazanego obok epkoritamabu<sup>1</sup> jako opcja leczenia u chorych po  $\geq 2$  liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T. Jako terapie możliwe do zastosowania w III i kolejnej linii leczenia eksperci NCCN zalecają również terapię CAR-T (akxykabtagen ciloleucel lub tisagenlecleucel lub lisocabtagene maraleucel – autorzy wytycznych nie wskazali wyraźnej przewagi żadnej z wymienionych terapii CAR-T i traktują je równorzędnie) lub terapie niemediowane komórkami T: lonkastuksymabu tezyryna lub selineksor (w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T).

Szczegółowe informacje zawarte w wytycznych zamieszczono w tabeli poniżej. W nawisach kwadratowych określono poziom dowodów naukowych/się zaleceń/rekomendacji.

---

<sup>1</sup> Produkt leczniczy Tepkinly został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej 22.09.2023 r. do stosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej (*EPAR Tepkinly 2023*).

Tabela 7. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.

Towarzystwo/ organizacja	Rekomendowane postępowanie	Klasyfikacja dowodów naukowych i siła rekomendacji
<b>Wytyczne polskie</b>		
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) (PTOK 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>W każdym przypadku podejrzenia nawrotu DLBCL zaleca się wykonanie biopsji potwierdzającej (IA).</li> <li>Chorzy kwalifikujący się do transplantacji powinni otrzymać leczenie ratunkowe oparte na chemioterapii niewykazującej krzyżowej oporności wobec wcześniej stosowanych leków, a po uzyskaniu całkowitej remisji (CR, z ang. <i>complete remission</i>) należy przeprowadzić auto-HSCT (IA).</li> <li>Pacjenci uzyskujący częściową remisję (PR, z ang. <i>partial remission</i>) po leczeniu ratunkowym powinni otrzymać chemioterapię kolejnej linii, a w przypadku uzyskania CR – konsolidację za pomocą auto-HSCT; auto-HSCT należy także rozważyć u osób uzyskujących PR (IIB).</li> <li>Przed auto-HSCT zaleca się przeprowadzenie badania PET (IIB).</li> <li>W przypadku lokoregionalnych nawrotów choroby, zwłaszcza będących zmianami PET(+) po zakończeniu leczenia ratunkowego, należy rozważyć przeprowadzenie okołotransplantacyjnej radioterapii (IIB).</li> <li>Nie ma jednoznacznych wytycznych stosowania procedury allo-HSCT zamiast auto-HSCT, mimo to opcję tę należy rozważyć w przypadku chorych młodszych wysokiego ryzyka, niemających wystarczającej liczby autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych do auto-HSCT (IIC).</li> <li>Niektórzy pacjenci z nawrotem choroby po auto-HSCT mogą być potencjalnymi kandydatami do leczenia ratunkowego kolejnej linii i procedury allo-HSCT (IIB).</li> <li>Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest złe – odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%. W takim przypadku pacjenci powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi cząstkami. U chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, niekwalifikujących się do auto-HSCT, wartościową opcją terapeutyczną jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny (przeciwciało anty-CD79b sprzężone z lekiem antymitotycznym – aurystatyną E), zwłaszcza w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.</li> <li>Inną opcją terapeutyczną dla chorych z nawrotowym/opornym DLBCL, po wykazaniu nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia, może być piksantron – pochodna antracyklin o zredukowanej toksyczności kardiologicznej.</li> </ul>	<p><u>Poziomy jakości dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</li> <li>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</li> <li>B — Wskazania prawdopodobne i potencjał</li> <li>C — Wskazania określane indywidualnie</li> </ul>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>		
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (NCCN 1.2024)	<p><u>Zalecenia dotyczą pacjentów z opornym/nawrotowym chłoniakiem z rozlanych komórek B</u></p> <p>Wszystkim chorym zaleca się udział w badaniach klinicznych. Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią [2A], chyba, że zaznaczono inaczej.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>terapię II linii, u chorych niekwalifikujących się do przeszczepienia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej): terapię CAR-T (CD19, u pacjentów kwalifikujących się) – lisocabtagene maraleucel; polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab; tafasytamab ± lenalidomid</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</li> </ul>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Towarzystwo/ organizacja	Rekomendowane postępowanie	Klasyfikacja dowodów naukowych i siła rekomendacji
European Society for Medical Oncology (ESMO) (ESMO 2015, ESMO 2018, ESMO 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>o inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej): CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± rytuksymab; DA-EPOCH (dostosowana dawka, ang. <i>dose-adjusted</i>, DA; etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± rytuksymab; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab; rytuksymab</li> <li>o użyteczne w określonych przypadkach: brentuksymab wedotyny dla CD30+ (z ang. choroby CD30+); ibrutynib (u pacjentów non-GCB DLBCL); lenalidomid ± rytuksymab (u pacjentów non-GCB DLBCL)</li> <li>• <u>terapię II linii, u chorych kwalifikujących się do przeszczepienia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o preferowane schematy (w kolejności alfabetycznej): DHA (deksametazon, cytarabina) + pochodna platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd) ± rytuksymab</li> <li>o inne zalecane schematy (w kolejności alfabetycznej): ESHAP (etopozyd, metyloprednizon, cytarabina, cisplatyna) ± rytuksymab; GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab; MINE (mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd) ± rytuksymab</li> </ul> </li> <li>• <u>terapię II linii w przypadku, gdy nawrót nastąpił po &lt;12 miesiącach lub stwierdzenia oporności pierwotnej:</u> terapię CAR-T – aksykabtagen ciloleucel [1]; lisocabtagene maraleucel [1]</li> <li>• <u>terapię pomostową do terapii CAR-T</u> (zazwyczaj wymagany jest ≥1 cykl leczenia zanim terapia CAR-T jest dostępna): DHA + pochodna platyny (karboplatyna, cisplatyna lub oksaliplatyna) ± rytuksymab; GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± rytuksymab lub (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± rytuksymab; GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± rytuksymab; ICE ± rytuksymab; polatuzumab wedotyny ± bendamustyna ± rytuksymab (bendamustynę należy rozważyć/dodać dopiero po leukaferizie); ISRT (w monoterapii lub sekwencyjnie z leczeniem systemowym)</li> <li>• <u>terapię III i kolejnej linii:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>o terapia mediowana komórkami T:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ terapię CAR-T anty-CD19 (preferowane jeśli nie były wcześniej zastosowane) (w kolejności alfabetycznej): aksykabtagen ciloleucel; lisocabtagene maraleucel, tisagenlecleucel</li> <li>▪ terapię bispecyficzne angażujące komórki T (po ≥2 liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T): epkoritamab; <b>glofitamab</b></li> </ul> </li> <li>o terapię niemediowaną komórkami T: lonkastuksymabu tezyryna; selineksor (w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepie lub terapii CAR-T)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2A – w oparciu o dowody niższej jakości, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa.</li> <li>• 2B – w oparciu o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus, że interwencja jest właściwa.</li> <li>• 3 – w oparciu o dowody dowolnej jakości, brak konsensusu co do tego, czy interwencja jest właściwa.</li> </ul>
	<p><b>Zalecenia z 2015 r. dotyczące postępowania w diagnostyce, leczeniu i późniejszej obserwacji pacjentów z rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (ESMO 2015). Poniższe zalecenia dotyczą pacjentów, którzy otrzymali odpowiednią terapię pierwszej linii zawierającą rytuksymab i antracykliny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów w wieku &lt;65-70 lat w dobrym stanie sprawności bez dużych dysfunkcji narządów zalecana jest terapia ratunkowa rytuksymabem i chemioterapią, a następnie w przypadku odpowiedzi chemioterapia wysokodawkowa i autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych [II, A]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I- Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</li> </ul>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Towarzystwo/ organizacja	Rekomendowane postępowanie	Klasyfikacja dowodów naukowych i siła rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schematy ratunkowe takie jak R-DHAP (rytuksymab, cisplatyna, cytarabina, deksametazon) lub R-ICE (rytuksymab, ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), wydają się dawać podobne wyniki [I, A]</li> <li>• Jednakże R-GDP (rytuksymab, cisplatyna, gemcytabina, deksametazon) wykazał podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność niż R-DHAP [I, A]</li> <li>• Wyniki jednego badania sugerują możliwą przewagę R-DHAP w chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (GCB, z ang. <i>germinal center B-cell like</i>), ale wymaga to potwierdzenia [IV, C]</li> <li>• BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina i melfalan) jest najczęściej stosowanym schematem chemioterapii wysokodawkowej [II, B]</li> <li>• Można zastosować dodatkową radioterapię pól zajętych (IFRT, z ang. <i>involved-field radiotherapy</i>) lub tzw. <i>iceberg radiation</i>, szczególnie w nielicznych przypadkach z ograniczonym zajęciem choroby, ale nie zostało to ocenione w badaniach z grupą kontrolną [IV, C]</li> <li>• Leczenie podtrzymujące (z ang. <i>maintenance</i>) rytuksymabem nie jest zalecane [I, E]</li> <li>• Allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych od rodzeństwa lub dopasowanego, niespokrewnionego dawcy może być rozważony u pacjentów z chorobą oporną, wczesnym nawrotem lub nawrotem po auto-HSCT [III, B]</li> <li>• Pacjenci niekwalifikujący się do chemioterapii wysokodawkowej, mogą być leczeni tymi samymi lub innymi schematami terapii ratunkowej jak R-GemOx (rytuksymab, gemcytabina, oksaliplatyna) [III, B]</li> <li>• Piksantron wykazał pewną skuteczność u pacjentów intensywnie leczonych [II, C]. Jednakże ci pacjenci powinni być w pierwszej kolejności włączani do badań klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków.</li> </ul> <p>W przypadku pierwszego nawrotu lub progresji DLBCL u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się chemioterapię ratunkową opartą na związkach platyny i/lub gemcytabinie lub udział w badaniach klinicznych, w których ocenia się aktywność nowych leków. Natomiast w przypadku kolejnych nawrotów lub progresji przy niemożności przeprowadzenia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych zaleca się udział w badaniach klinicznych lub terapię paliatywną.</p> <p><b>Zalecenia z 2018r. dotyczące postępowania z chłoniakami złośliwymi. Ograniczono się do opisu zaleceń dla pacjentów starszych z DLBCL w przypadku nawrotu choroby (ESMO 2018):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia krwiotwórczych macierzystych, zalecane jest stosowanie schematu R-DHAP, R-ESHAP lub R-ICE (w zmniejszonych dawkach), bądź schematu o mniejszej intensywności np. R-GemOx [III, B]</li> <li>• Można również wybrać chemioterapię jednoskładnikową, taką jak bendamustyna [II, C] lub piksantron [I, C].</li> <li>• Ponadto u pacjentów z nawrotowym DLBCL powinno się rozważyć udział w badaniach klinicznych nad nowymi cząsteczkami, nowe metody immunoterapii lub strategię podtrzymujące (na podstawie ostatnich doniesień o lenalidomidzie). W przypadku pacjentów z pierwotnie oporną chorobą rokowanie jest bardzo złe. Dodatkowo w przypadku odpowiednich pacjentów rozważenie udziału w badaniach klinicznych nie jest możliwe.</li> </ul> <p><b>Dostosowane zalecenia w związku z pandemią SARS-COV-2 (ESMO 2020):</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• II- Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</li> <li>• III- Prospektywne badania kohortowe</li> <li>• IV- Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A- Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</li> <li>• B- Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</li> <li>• C- Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)</li> </ul>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Towarzystwo/ organizacja	Rekomendowane postępowanie	Klasyfikacja dowodów naukowych i siła rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia CAR-T jest zalecana w opornym na leczenie chłoniaku DLBCL w przypadku pacjentów z wysokim priorytetem, tzn. gdy stan pacjenta jest bezpośrednio zagrażający życiu, niestabilny klinicznie i/lub oczekiwana korzyść kwalifikuje interwencję jako priorytet (np. znacząca poprawa przeżycia całkowitego i/lub znacząca poprawa jakości życia).</li> </ul>	

**allo-HSCT** – allogeniczna transplantacja komórek macierzystych (z ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), **anty-CD20** – przeciwciało monoklonalne anty-CD20 (rytuksymab); **auto-HSCT** – autologiczna transplantacja komórek macierzystych (z ang. *autologous hematopoietic stem cell transplantation*); **CAR-T** – komórki T z chimerowym receptorem antygenowym (z ang. *chimeric antigen receptor*); **CD30+** – ekspersja cząsteczki będącej markerem powierzchniowym komórek Hodgkina i Reed-Sternberga; **BEAM** – schemat leczenia z zastosowaniem karmustyny, etopozydu, cytarabiny i melfalanu; **CEOP** – schemat leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, winkrystyny, prednizonu; **CEPP** – schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, etopozydu, prednizonu, prokarbazyn; **CR** – odpowiedź całkowita (z ang. *complete response*); **DA-EPOCH** – schemat leczenia z zastosowaniem dostosowanej dawki etopozydu, prednizonu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny; **DLBCL** – chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*); **ESMO** – *European Society for Medical Oncology*; **GCB** – chłoniakach z profilem ekspresji genów komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych (z ang. *germinal centre B-cell*); **GDP** – schemat leczenia z zastosowaniem gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny/cisplatyny; **GemOX** – schemat terapii z zastosowaniem gemcytabiny i oksaliplatyna; **HGBL** – chłoniaki z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (z ang. *High-Grade B-Cell Lymphomas*); **IFRT** – radioterapia pól zajętych (z ang. *involved-field radiotherapy*); **i.v.** – dożylnie (z łac. *intravenosa*), **NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*, **non-GCB DLBCL** – typ chłoniaka rozlanego z dużych komórek B niebędący typem pochodzącym z komórek B ośrodków rozmnażania; **OS** – przeżycia całkowite (z ang. *overall survival*); **PET(+)** – dodatni wynik pozytonowej tomografii emisyjnej; **PFS** – przeżycie wolne od progresji (z ang. *progression-free survival*); **p.o.** – doustnie (z łac. *per os*); **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **R-CHOP** – schemat chemioterapii z zastosowaniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu; **R-DHAP** – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, cisplatyny, deksametazonu, cytarabiny), **R-GDP** – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny, deksametazonu, karboplatyny/cisplatyny; **R-GemOX** – schemat terapii z zastosowaniem rytuksymabu, gemcytabiny i oksaliplatyna; **R-ICE** – schemat leczenia z zastosowaniem rytuksymabu, ifosfamidu, karboplatyny, etopozydu.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## 2.8.2 Finansowanie leczenia DLBCL w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. (MZ 11/12/2023) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) objęte są:

- w ramach chemioterapii katalog C w leczeniu chłoniaka nieziarniczego rozlanego ICD-10: C83 (wraz z podkodami): siarczan bleomycyny, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, hydroksykarbamid, ifosfamid, lenalidomid (w przypadku: leczenia w skojarzeniu z tafasytamabem dorosłych pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych), melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, oksaliplatyna, pegaspasaza, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor;
- w ramach katalogu C – busulfan jest refundowany we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodu: C83.7;
- w ramach katalogu C – rytuksymab jest refundowany we wskazaniu chłoniak nieziarniczy rozlany dla podkodów: C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7, C83.8, C83.9;
- w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu „nowotwory złośliwe” między innymi: azatiopryna, chlorambucyl, buprenorfina, busulfan, cyklofosfamid, prednizon, prednizolon, metylprednizolon, deksametazon.

Dodatkowo w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023) finansowaniem objęte są:

- piksantron – udostępniany chorym z potwierdzonym histologicznie agresywnym chłoniakiem nieziarniczym z limfocytów B (ICD-10: C83, C85), w III lub IV linii leczenia po udokumentowanym niepowodzeniu w II lub III linii chemioterapii z LVEF  $\geq$  45%, bezwzględną liczbą neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczbą płytek krwi  $\geq 75 \times 10^9/l$  (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka) i całkowitym stężeniem bilirubiny  $< 1,5 \times$  GGN, kreatyniny  $< 1,5 \times$  GGN, AST oraz ALT  $< 2 \times$  GGN (w przypadku zajęcia wątroby  $< 5 \times$  GGN);
- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem – możliwe do zastosowania w I linii leczenia uprzednio nieleczonych chorych na DLBCL z międzynarodowym indeksem prognostycznym (IPI) 3-5, nieobecnością neuropatii

obwodowej  $\geq 2$  stopnia i przy stężeniu bilirubiny  $\leq 1,5$  razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium);

- polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem – terapie udostępniane dla pacjentów, u których występują przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego, przy nieobecności neuropatii obwodowej  $\geq 2$  stopnia oraz stężeniu bilirubiny  $\leq 1,5$  razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium);
- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem – zapewniające możliwość leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;
- terapie CAR-T:
  - aksykabtagen cyloleucel;
  - tisagenlecleucel.

W tabelach poniżej omówiono warunki finansowania leków w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023), natomiast pełną treść wspomnianego programu zamieszczono w załączniku 10.2.

Tabela 8. Warunki finansowania leków udostępnianych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023) chorym na DLBCL.

Kryteria	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	terapię CAR-T	
				aksykabtagen cyloleucel	tisagenlecleucel
Kryteria ogólne	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;</li> <li>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>7) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>8) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>9) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>10) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL)</li> <li>b) pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL)</li> </ol> </li> </ol>	–	<ol style="list-style-type: none"> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</li> <li>4) <u>udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;</u></li> <li>5) <u>wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anty-CD20 i antracykliny;</u></li> <li>6) <u>oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);</u></li> <li>7) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> <li>8) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> </ol>	

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Kryteria	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem	polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem	tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	terapię CAR-T	
				akcykabtagen cyloleucel	tisagenlecleucel
					9) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji akcykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.
Kryteria szczegółowe	1) <u>uprzednio nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL)</u> ; 2) międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI) 3-5; 3) nieobecność neuropatii obwodowej $\geq 2$ stopnia; 4) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium)	1) <u>przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych</u> w momencie kwalifikacji do programu lekowego; 2) nieobecność neuropatii obwodowej $\geq 2$ stopnia; 3) stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).	1) <u>niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych</u> w momencie kwalifikacji do programu lekowego	-	-

Tabela 9. Warunki finansowania piksantronu udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023) chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85).

Warunki finansowania piksantronu udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023) chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85).	
Kryteria kwalifikacji	1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczny z limfocytów B (ICD-10: C83, C85); 2) wiek 18 lat i powyżej; 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) udokumentowane niepowodzenie w II lub III linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w III lub IV linii leczenia); 5) LVEF $\geq 45\%$ ; 6) bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka);

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

**Warunki finansowania piksantronu udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023) chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85).**

- 7) całkowite stężenie bilirubiny  $<1,5 \times \text{GGN}$ , kreatyniny  $<1,5 \times \text{GGN}$ , AST oraz ALT  $<2 \times \text{GGN}$  (w przypadku zajęcia wątroby  $<5 \times \text{GGN}$ );
  - 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
  - 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
  - 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego, w tym niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego;
  - 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
  - 12) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
  - 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
  - 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2.9 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Chłoniaki rozlane z dużych komórek B należą do chłoniaków agresywnych, w przebiegu których przeżycie chorych bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu miesięcy. DLBCL cechuje znaczna wrażliwość na immunochemioterapię i radioterapię, dlatego też u chorych na DLBCL leczenie powinno być wdrożone jak najwcześniej, a u zdecydowanej większości zasadniczym celem terapeutycznym powinno być uzyskanie całkowitej remisji i wyleczenia. Rokowanie u chorych na DLBCL zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Odsetek wystąpienia odpowiedzi całkowitej (CR) u chorych w stopniu zaawansowania I–II według Ann Arbor wynosi prawie 100%, a przeżyć 5-letnich ponad 85%. w stopniu zaawansowania III–IV według Ann Arbor odsetek CR wynosi około 75%, a przeżyć 5-letnich 50–60%. Pomimo iż większość chorych na DLBCL udaje się wyleczyć za pomocą immunochemioterapii składającej się z 6–8 cykli R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) to wciąż około 10–15% chorych wykazuje pierwotną oporność na leczenie, a u kolejnych 20–30% dochodzi później do nawrotu choroby. Rokowanie u chorych na DLBCL, którzy nie odpowiedzieli na leczenie II linii, jest bardzo złe — odsetki 1–3-letnich OS nie przekraczają 10%.

W warunkach polskich na początkowym etapie leczenia (w pierwszej linii) pacjenci mają dostęp do klasycznych immunochemioterapii oraz do bardziej nowoczesnego leczenia udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do MZ 11/12/2023): polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem, jeżeli jest to możliwe wykonuje się przeszczepienie komórek macierzystych. W dalszej linii możliwe jest zastosowanie polatuzumab wedotyny stosowany w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i tafasytamab stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, również zapewniające możliwość leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych. W kolejnych liniach u pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego oraz po wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciało anti-CD20 i antracykliny i jednocześnie z opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznową/progresją w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) możliwe jest zastosowanie terapii CART-T (akxykabtagenu cyloleucelu i tisagenlecleucelu). Wciąż jednak pozostaje niezaspokojoną potrzebą zdrowotną udostępnienie nowoczesnych terapii pozwalających na wydłużenie przeżycia chorych na DLBCL z opornością/nawrotem choroby, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Glofitamab potencjalnie może zastępować



w trzeciej i dalszych liniach każdą dostępną terapię, w zależności od wcześniej stosowanych interwencji (chemioterapię, immunochemioterapię, skojarzenia polatuzumabu lub tafasytamabu, leczenie CAR-T), natomiast jako nowoczesna terapia o udowodnionej skuteczności (przeciwciało bispecyficzne) znajdzie szczególne zastosowanie u pacjentów, u których na tym etapie leczenia nie ma możliwości przeprowadzenia przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub leczenia CAR-T (lub wykonano już takie zabiegi), czyli u chorych ze szczególnie niezaspokojonymi potrzebami zdrowotnymi.

### 3 Wybór populacji docelowej

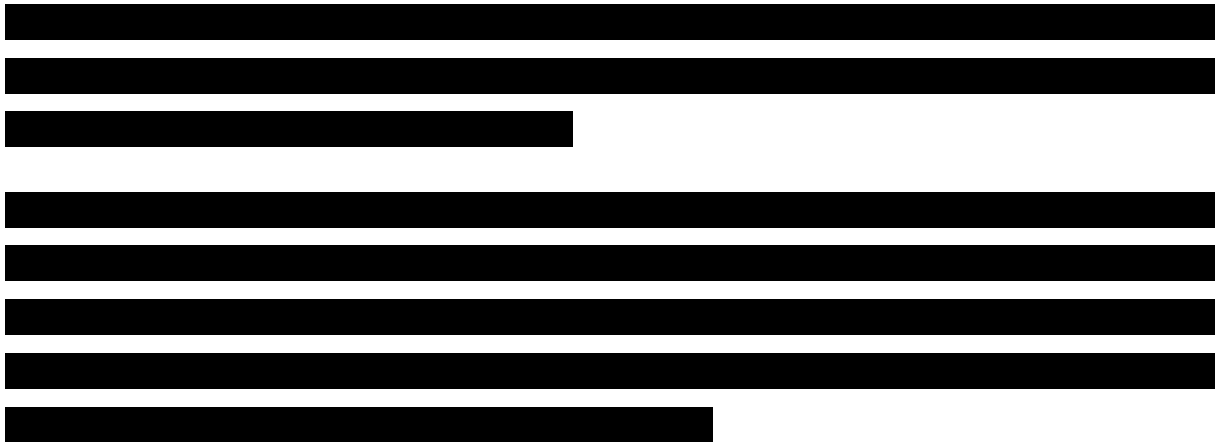
Produkt leczniczy Columvi jest zarejestrowany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL*), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Populacja programu lekowego zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych, a kryteria programu tylko je uszczegóławiają (np. w zakresie ECOG). Zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego populację docelową dla głoFITamabu w monoterapii stanowią będą pacjenci spełniający następujące kryteria ogólne:

- 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

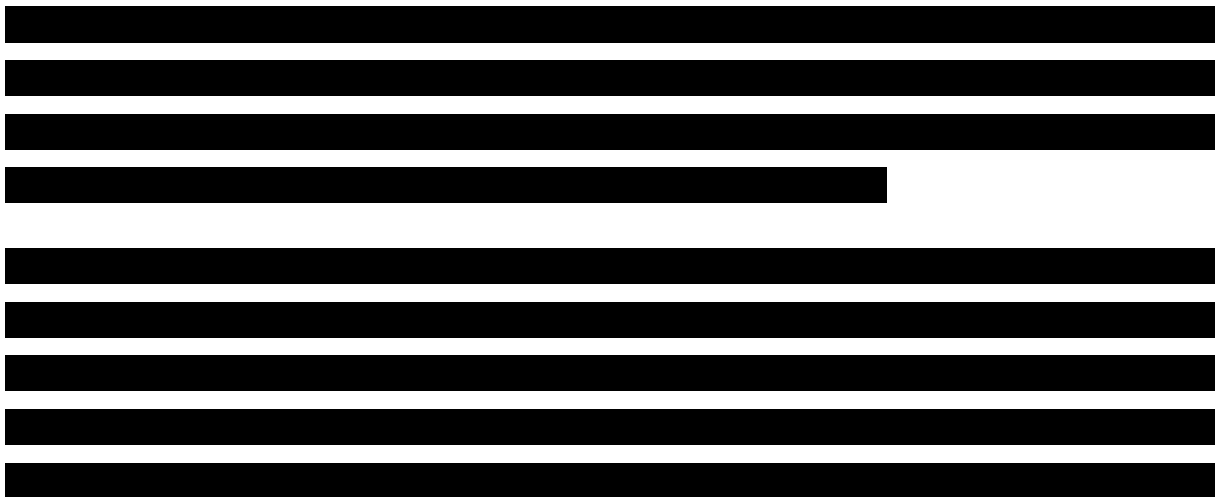
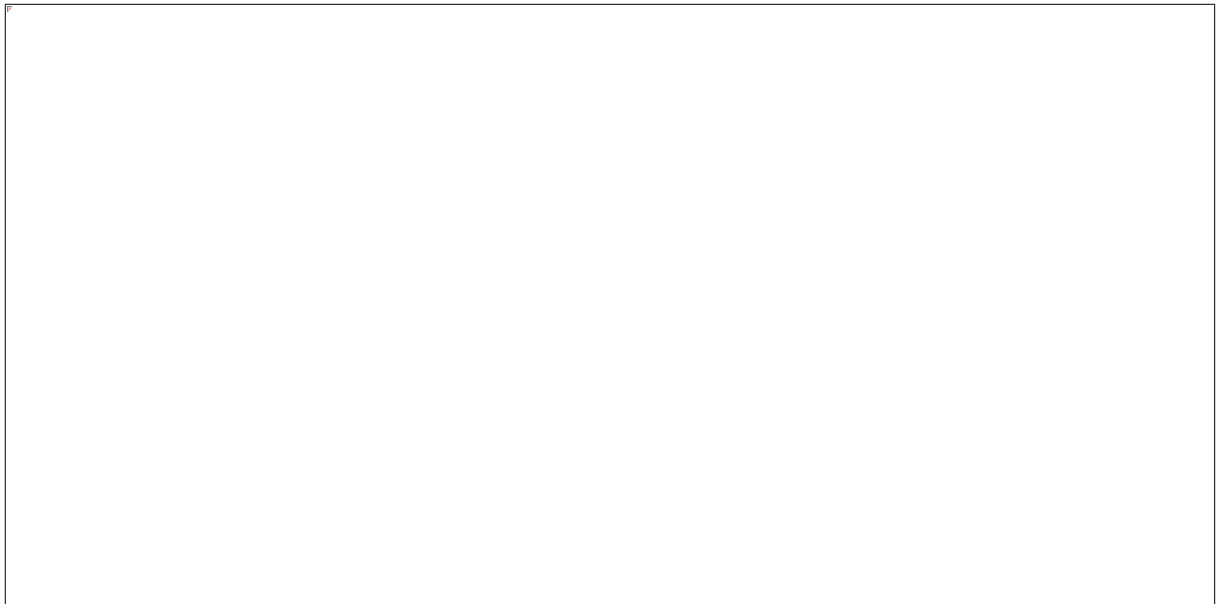
oraz jednocześnie spełniających kryterium szczegółowe:

- 1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 2) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego.

## 4 Liczebność populacji docelowej



Wykres 1. [Redacted]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]



## 5 Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwalentnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowalentnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie z CD20 na limfocycie B i CD3 na limfocycie T, glofitamab pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytotoxicytnych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20 (*ChPL Columvi 2024*).

Produkt leczniczy Columvi został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (UE) 7 lipca 2023 r. w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. Jednocześnie lek ten uzyskał status leku sierociego (*KE Columvi 2023*), stosowanego w przypadku leczenia choroby zagrażającej życiu lub przewlekłe wyniszczającej, której częstość występowania w UE nie może przekraczać 5 na 10 000 osób (*EMA 2023*).

### 5.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 3 stycznia 2024 r. (*ChPL Columvi 2024*).

Tabela 11. Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab).

Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny
	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1742/001 EU/1/23/1742/002
Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 lipca 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego: 3 stycznia 2024 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe; inne przeciwciała monoklonalne i przeciwciała skoniugowane z lekami przeciwnowotworowymi
Kod ATC	L01FX28
Dostępne preparaty	Columvi 2,5 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Columvi 10 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Glofitamab jest bispecyficznym przeciwciałem monoklonalnym, które łączy się dwuwalentnie z CD20 na powierzchni limfocytów B i jednowalentnie z CD3 w kompleksie receptora limfocytów T na powierzchni limfocytów T. Poprzez jednoczesne wiązanie z CD20 na limfocycie B i CD3 na limfocycie T, glofitamab pośredniczy w tworzeniu synapsy immunologicznej z następującą po nim aktywacją i proliferacją limfocytów T, wydzielaniem cytokin i uwalnianiem białek cytolitycznych, co prowadzi do lizy limfocytów B wykazujących ekspresję CD20.</p> <p><u>Elektrofizjologia serca</u></p> <p>W badaniu NP30179 u 16/145 pacjentów, którzy byli narażeni na działanie glofitamabu, wartość QTc wynosiła &gt; 450 ms. Jeden z tych przypadków został oceniony przez badacza jako mający znaczenie kliniczne. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu wydłużenia QTc.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Analizy niekompartmentowe wskazują, że stężenie glofitamabu w surowicy osiąga maksymalną wartość (C<sub>max</sub>) pod koniec czasu trwania infuzji i zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy. W zakresie badanych dawek (od 0,005 do 30 mg) glofitamab wykazuje farmakokinetykę liniową, proporcjonalną do dawki i niezależną od czasu.</p> <p><u>Wchłanianie</u></p> <p>Produkt leczniczy Columvi jest podawany w postaci infuzji dożylniej. Największe stężenie glofitamabu (C<sub>max</sub>) osiągnięto pod koniec czasu trwania infuzji.</p> <p><u>Dystrybucja</u></p>

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wynosiła 3,33 l, co stanowi wartość zbliżoną do całkowitej objętości surowicy. Objętość dystrybucji w kompartmentcie obwodowym wynosiła 2,18 l.

#### Metabolizm

Nie badano metabolizmu glofitamabu. Przeciwiata ulegają eliminacji głównie na drodze katabolizmu.

#### Eliminacja

Dane dotyczące czasu stężenia glofitamabu w surowicy opisano za pomocą populacyjnego modelu farmakokinetycznego z dwoma kompartmentami oraz klirensiem niezależnym od czasu i klirensiem zmiennym w czasie. 20 Szlak klirensu niezależnego od czasu został oszacowany jako 0,602 l/dobę, a początkowy szlak klirensu zmiennego w czasie jako 0,396 l/dobę, z wykładniczym rozkładem w czasie ( $K_{des} \sim 0,445/\text{dobę}$ ). Szacowany okres półtrwania od początkowej wartości klirensu całkowitego tylko do wartości klirensu niezależnego od czasu oszacowano na 1,56 dnia. Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji efektywnej okres półtrwania w fazie liniowej (tj. po tym, jak wkład klirensu zmiennego w czasie zmniejszył się do nieznaczonej wartości) wynosi 6,54 dnia (95% CI: 3,74; 9,41).

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniu NP30179 u 84% (84/100) pacjentów liczba limfocytów B była zmniejszona ( $< 70$  komórek/ $\mu\text{l}$ ) przed rozpoczęciem leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu. Po leczeniu wstępnym z zastosowaniem obinutuzumabu przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Columvi zmniejszenie liczby limfocytów B objęło 100% (94/94) pacjentów i liczba limfocytów B pozostała mała podczas leczenia produktem leczniczym Columvi. Podczas cyklu 1. (w fazie zwiększania dawki) obserwowano przemijające zwiększenie stężenia IL-6 w osoczu 6 godzin po infuzji produktu leczniczego Columvi, które pozostawało podwyższone 20 godzin po infuzji i powracało do wartości początkowych przed kolejną infuzją.

#### Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci w podeszłym wieku: na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie odnotowano różnic w narażeniu na glofitamab u pacjentów w wieku 65 lat i starszych w porównaniu z grupą pacjentów w wieku poniżej 65 lat.
- Zaburzenia czynności nerek: na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej glofitamabu wykazano, że klirens kreatyniny nie ma wpływu na farmakokinetykę glofitamabu. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ( $\text{CrCL}$  od 30 do  $< 90$  ml/min) farmakokinetyka glofitamabu była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.
- Zaburzenia czynności wątroby: na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej wykazano, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę glofitamabu. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od  $> \text{GGN}$  do  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  lub  $\text{AspAT} > \text{GGN}$ ) farmakokinetyka glofitamabu była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.
- Wpływ wieku, płci i masy ciała: nie zaobserwowano istotnych różnic w farmakokinetyce glofitamabu w zależności od wieku (w grupie wiekowej od 21 lat do 90 lat), płci i masy ciała (w zakresie od 31 kg do 148 kg).

#### Wskazanie

Produkt leczniczy Columvi w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt leczniczy Columvi musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi oraz posiadającego odpowiednie wsparcie medyczne w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS).</p> <p>Przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi w cyklach 1. i 2. musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu w celu zastosowania w przypadku wystąpienia CRS. W ciągu 8-3 godzin od zastosowania poprzedniej dawki tocilizumabu należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu (patrz punkt 4.4 ChPL).</p> <p><b>Leczenie wstępne z zastosowaniem obinutuzumabu</b></p> <p>W badaniu NP30179 wszyscy pacjenci otrzymywali pojedynczą dawkę 1000 mg obinutuzumabu jako leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. (7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Columvi) w celu zmniejszenia liczby limfocytów B krążących i znajdujących się w naczyniach limfatycznych (patrz Tabela 2 w ChPL, punkt Opóźnienie lub pominięcie dawek i punkt 5.1 ChPL).</p> <p>Obinutuzumab podawano w infuzji dożylną z szybkością 50 mg/godzinę. Szybkość infuzji zwiększano o 50 mg/godzinę co 30 minut do maksymalnej szybkości 400 mg/godzinę.</p> <p>Pełne informacje dotyczące premedykacji, przygotowania, podawania i postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych obinutuzumabu znajdują się w drukach informacyjnych obinutuzumabu.</p> <p><b>Premedykacja i profilaktyka</b></p> <p><i>Profilaktyka zespołu uwalniania cytokin</i></p> <p>Produkt leczniczy Columvi należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. W Tabeli 1 w ChPL przedstawiono zalecenia na temat premedykacji dotyczącej CRS (patrz punkt 4.4 ChPL).</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Dawkowanie produktu leczniczego Columvi rozpoczyna się od schematu stopniowego zwiększania dawki (co ma na celu zmniejszenie ryzyka CRS), prowadząc do zalecanej dawki 30 mg</p> <p><i>Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Columvi</i></p> <p>Produkt leczniczy Columvi należy podawać w infuzji dożylną zgodnie ze schematem stopniowego zwiększania dawki, prowadzącym do zalecanej dawki 30 mg (jak przedstawiono w Tabeli 2 w ChPL), po zakończeniu fazy leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu w dniu 1. cyklu 1. Każdy cykl trwa 21 dni.</p> <p><i>Monitorowanie pacjentów</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów potencjalnego CRS w czasie infuzji i przez co najmniej 10 godzin po zakończeniu infuzji pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi (2,5 mg w dniu 8. cyklu 1.) (patrz punkt 4.8 ChPL).</li> <li>• Pacjentów, u których wystąpił CRS stopnia <math>\geq 2</math> podczas poprzedniej infuzji, należy monitorować po zakończeniu infuzji (patrz Tabela 3 w punkcie 4.2 ChPL).</li> </ul> <p>Wszystkich pacjentów należy poinformować o ryzyku, objawach podmiotowych i przedmiotowych CRS oraz zalecić im, aby w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS niezwłocznie skontaktowali się z lekarzem (patrz punkt 4.4 ChPL).</p>
-------------------------------	--

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

*Czas trwania leczenia*

Leczenie produktem leczniczym Columvi jest zalecane przez maksymalnie 12 cykli lub do czasu wystąpienia progresji choroby lub pojawienia się niemożliwej do opanowania toksyczności. Każdy cykl trwa 21 dni.

*Opóźnienie lub pominięcie dawek*

Podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (podawanie w schemacie tygodniowym):

- Jeśli po zakończeniu leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu podanie produktu leczniczego Columvi w dawce 2,5 mg jest opóźnione o ponad 1 tydzień, należy powtórzyć fazę leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu.
- Jeśli po podaniu produktu leczniczego Columvi w dawce 2,5 mg lub 10 mg przerwa w podawaniu produktu leczniczego Columvi wynosi od 2 do 6 tygodni, należy powtórzyć podanie produktu leczniczego Columvi w dawce, która ostatnim razem była tolerowana i wznowić podawanie według schematu obowiązującego w fazie stopniowego zwiększania dawki.
- Jeśli po podaniu produktu leczniczego Columvi w dawce 2,5 mg lub 10 mg przerwa w podawaniu produktu leczniczego Columvi jest dłuższa niż 6 tygodni, należy powtórzyć fazę leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu i fazę stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Columvi (patrz cykl 1. w Tabeli 2 ChPL).

Po zakończeniu cyklu 2. (podawanie dawki 30 mg):

- Jeśli przerwa w podawaniu produktu leczniczego Columvi pomiędzy cyklami jest dłuższa niż 6 tygodni, należy powtórzyć fazę leczenia wstępnego z zastosowaniem obinutuzumabu i fazę stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Columvi (patrz cykl 1. w Tabeli 2 ChPL), a następnie wznowić dawkowanie zgodnie z zaplanowanym cyklem (podawanie dawki 30 mg).

*Modyfikacje dawki*

Nie zaleca się zmniejszania dawki produktu leczniczego Columvi.

*Postępowanie w przypadku zespołu uwalniania cytokin*

Zespół uwalniania cytokin należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkty 4.4 i 4.8 ChPL). Należy ocenić pacjentów pod kątem występowania innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego, takich jak zakażenia lub posocznica. W przypadku podejrzenia CRS należy postępować zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT*) dotyczącymi postępowania w CRS przedstawionymi w Tabeli 3 ChPL.

*Szczególne grupy pacjentów*

- Osoby w podeszłym wieku: nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2 ChPL).
- Zaburzenia czynności wątroby: u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > górnej granicy normy (GGN) do  $\leq 1,5 \times$  GGN lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) > GGN) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL).

## Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zaburzenia czynności nerek:</b> u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (wartości CrCL od 30 do &lt; 90 ml/min) nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie badano produktu leczniczego Columvi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</li> <li>• <b>Dzieci i młodzież:</b> nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Columvi u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</li> </ul> <p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Produkt leczniczy Columvi jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.</p> <p>Przed podaniem dożylnym produkt leczniczy Columvi musi być rozcieńczony z użyciem techniki aseptycznej przez fachowy personel medyczny. Musi być podawany w infuzji dożylną przez oddzielną linię infuzyjną.</p> <p>Produktu leczniczego Columvi nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną, na obinutuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• W celu uzyskania informacji na temat szczególnych przeciwwskazań do stosowania obinutuzumabu należy zapoznać się z drukami informacyjnymi obinutuzumabu.</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Chłoniak z negatywną ekspresją CD20</b></p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z DLBCL z negatywną ekspresją CD20 leczonych produktem leczniczym Columvi i jest możliwe, że pacjenci z tej grupy mogą odnosić mniejszą korzyść w porównaniu z pacjentami z DLBCL z pozytywną ekspresją CD20. Należy rozważyć potencjalne ryzyka i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Columvi pacjentów z DLBCL z negatywną ekspresją CD20.</p> <p><b>Zespół uwalniania cytokin (CRS)</b></p> <p>U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Columvi zgłaszano CRS, w tym reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8). Najczęściej występującymi objawami CRS były: gorączka, tachykardia, niedociśnienie tętnicze, dreszcze i niedotlenienie. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów CRS. Większość przypadków CRS wystąpiło po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Columvi. Po zastosowaniu produktu leczniczego Columvi zgłaszano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i aminotransferazy alaninowej (ALAT) &gt; 3 x GGN i (lub) stężenia bilirubiny całkowitej &gt; 2 x GGN) występujące jednocześnie z CRS (patrz punkt 4.8 ChPL). W badaniu NP30179 na 7 dni przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Columvi pacjentów poddano leczeniu wstępnemu z zastosowaniem obinutuzumabu oraz premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.2 ChPL). Przed podaniem produktu leczniczego Columvi w cyklach 1. i 2. należy zapewnić dostępność co najmniej 1 dawki tocilizumabu na wypadek użycia w przypadku wystąpienia CRS. Należy zapewnić dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od zastosowania poprzedniej dawki tocilizumabu. Należy monitorować pacjentów podczas wszystkich infuzji produktu leczniczego Columvi i przez co najmniej 10 godzin po zakończeniu pierwszej infuzji. W celu poznania kompletnych informacji dotyczących monitorowania, patrz punkt 4.2 ChPL. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS w dowolnym momencie (patrz poniżej Karta pacjenta). Należy zbadać pacjentów pod kątem innych przyczyn gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia tętniczego, takich jak zakażenia lub</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

posocznica. CRS należy leczyć na podstawie objawów 10 klinicznych występujących u pacjenta i zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania w CRS przedstawionymi w Tabeli 3 (punkt 4.2 ChPL).

#### Karta pacjenta

Lekarz przepisujący produkt leczniczy musi poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia CRS oraz podmiotowych i przedmiotowych objawach CRS. Należy poinformować pacjenta o konieczności zasięgnięcia niezwłocznej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów CRS. Należy przekazać pacjentowi kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. W niniejszej karcie opisano objawy CRS, których wystąpienie powinno skłonić pacjenta do poszukiwania natychmiastowej pomocy medycznej.

#### Interakcje z substratami CYP450

Początkowe uwalnianie cytokin związane z rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Columvi może hamować aktywność enzymów CYP450 i prowadzić do zmian stężenia jednocześnie stosowanych leków. Podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Columvi należy monitorować pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ zmiany stężeń jednocześnie stosowanych leków mogą prowadzić do toksyczności, utraty skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5 ChPL).

#### Ciężkie zakażenia

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi wystąpiły ciężkie zakażenia (takie jak posocznica i zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8). Nie należy podawać produktu leczniczego Columvi pacjentom z aktywnym zakażeniem. Należy zachować ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Columvi u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia, z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażeń lub u których w przeszłości w znacznym stopniu stosowano leczenie immunosupresyjne. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia produktem leczniczym Columvi należy monitorować pacjentów pod kątem pojawienia się ewentualnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, nowych lub nawracających zakażeń wirusowych i odpowiednio leczyć. W przypadku wystąpienia objawów aktywnego zakażenia leczenie produktem leczniczym Columvi należy tymczasowo wstrzymać do czasu ustąpienia zakażenia. Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów sugerujących zakażenie zwrócili się po pomoc medyczną. Podczas leczenia produktem leczniczym Columvi zgłaszano przypadki gorączki neutropenicznej. Pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna, należy zbadać pod kątem zakażenia i niezwłocznie podjąć leczenie.

#### Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi zgłaszano występowanie zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*) (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy obejmowały miejscowy ból i obrzęk. Na podstawie mechanizmu działania produktu leczniczego Columvi, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc występowania nowotworu po podaniu produktu leczniczego Columvi, co może pozorować postęp choroby. Zaostrzenie objawów nowotworu nie jest równoznaczne z niepowodzeniem leczenia ani nie stanowi objawu progresji choroby. Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który 11 jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi należy monitorować i oceniać zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych oraz postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W celu leczenia zaostrzenia objawów nowotworu należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów i leków przeciwbólowych.

#### Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome, TLS*)

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotnym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Columvi zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza (TLS) (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci z dużą masą guza, z guzami o szybkiej proliferacji, z osłabioną czynnością nerek lub odwodnieni są narażeni na większe ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. Pacjentów z grupy ryzyka należy ściśle monitorować poprzez wykonywanie odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej i klinicznej w zakresie stężenia elektrolitów, nawodnienia i czynności nerek. Przed leczeniem wstępnym z zastosowaniem obinutuzumabu i przed podaniem infuzji produktu leczniczego Columvi należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie leczenia przeciw hiperurykemii (np. allopurynolu, rasbirykazy) i właściwe nawodnienie. Postępowanie w przypadku wystąpienia TLS może obejmować intensywne nawadnianie, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie przeciw hiperurykemii oraz leczenie podtrzymujące.

#### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji z zastosowaniem żywych szczepionek podczas leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Columvi. Podczas leczenia produktem leczniczym Columvi nie zaleca się przeprowadzania immunizacji z zastosowaniem żywych szczepionek.

#### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy Columvi musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi oraz posiadającego odpowiednie wsparcie medyczne w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS).

## 5.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Obecnie produkt leczniczy Columvi nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 11/12/2023).

## 6 Rekomendacji agencji HTA

### 6.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Columvi nie był poddany ocenie AOTMiT.

### 6.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Columvi w leczeniu DLBCL przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania leku Columvi odnaleziono na stronach: NICE (*NICE 2023*), HAS (*HAS 2023*), CADTH (*CADTH 2024*), AWTTC (*AWTTC 2023*), SMC (*SMC 2023*), IQWiG/G-BA (*IQWiG 2023, G-BA 2023*), NCPE (*NCPE 2023*). Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Data ostatniego wyszukiwania: 29.01.2024 r.

Tabela 12. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Columvi.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Szczegóły dotyczące oceny
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	17.10.2023 r.	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.</p> <p>Rekomendacja pod warunkiem dostarczenia leku na uzgodnionych warunkach.</p> <p><u>Komparatory:</u> polatuzumabu wedotyry, terapii CART-T aksykabtagen cyloleucel), immunochemioterapie z udziałem rytuksymabu</p>
Francja	Haute Autorité de Santé (HAS)	25.07.2023 r.	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, niekwalifikujących się do wszystkich dostępnych terapii lekowych lub po niepowodzeniu terapii CAR-T.</p> <p>Ocena w związku z udzieleniem pozwolenia na wczesny, porejestracyjny dostęp do leczenia.</p> <p>Wydając pozytywną opinię wzięto pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rozpatrywane wskazanie, które dotyczy leczenia ciężkiej i rzadkiej jednostki chorobowej prowadzącej do kalectwa pacjentów: DLBCL to agresywny chłoniak o niskiej częstości występowania, którego rokowanie może się gwałtownie pogorszyć, z krótką spodziewaną 1-roczną medianą przeżycia (do 7,1 miesiący u pacjentów pierwotnie opornych i 11,8 miesiący w przypadku wczesnego nawrotu)</li> <li>brak innego alternatywnego postępowania możliwego do zastosowania w rozpatrywanej populacji: nie zidentyfikowano innych metod leczenia możliwych do zastosowania u chorych uprzednio intensywnie leczonych, niekwalifikujących się do wszystkich dostępnych terapii lekowych lub po niepowodzeniu terapii CAR-T; jednocześnie dowody naukowe na skuteczność dotychczas stosowanych w <math>\geq 3</math> linii leczenia terapii są słabej jakości, a stosowane protokoły immunochemioterapii obciążone są znaczną toksycznością</li> <li>niemożność odroczenia leczenia</li> <li>innowacyjność rozpatrywanej terapii – zastosowanie glofitamabu stanowi nową metodę leczenia, która może przynieść istotną zmianę w zakresie skuteczności terapii rozpatrywanej populacji, pomimo profilu tolerancji związanego z występowaniem zespołu uwalniania cytokin, ryzykiem zakażenia i neurotoksyczności; dodatkowo lek może zaspokoić niewystarczające pokrycie potrzeb medycznych rozpatrywanej populacji a dalsze plany badań nad ocenianą terapią zostały uznane za akceptowalne i odpowiednie.</li> </ul>
Niemcy	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) /		ocena w toku	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym</p> <p>Lek oceniany w ramach procedury właściwej dla leków sierocych, w ramach której uznaje się, że korzyść kliniczna z zastosowania ocenianego produktu leczniczego została udowodniona w momencie jej rejestracji. W związku z tym w</p>

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Szczegóły dotyczące oceny									
	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>			raporcie IQWiG przedstawiono wyłącznie oszacowania liczebności populacji docelowej i jej kosztów. Ostateczną decyzję refundacyjną podejmuje płatnik publiczny G-BA – w chwili tworzenia analizy decyzja nie została upubliczniona, a jej wydanie zaplanowano na początek lutego 2024 r.									
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	04.01.2024 r.	<b>ocena w toku wydano draft rekomendacji</b>	<p><u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL lub PMBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym, niekwalifikujących się do terapii CAR-T lub leczonych uprzednio terapiami CAR-T, po wstępnym leczeniu obinutuzumabem</p> <p>Wydano draft rekomendacji: rekomendacja pozytywna pod warunkiem spełnienia warunków opisanych w tabeli poniżej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Zgodnie z danymi z trwającego badania NP30179; w którym uczestniczyło 155 pacjentów z DCBL leczenie glofitamabem może prowadzić do klinicznie istotnych popraw w medianie OS oraz PFS. Dodatkowe analizy OS i PFS po 12 i 24 miesiącach wspierały wyniki analiz głównych dla przeżycia. Glofitamab wiązał się z klinicznie istotną odsetką CR oraz mediany czasu trwania odpowiedzi. Wyniki badania NP30179 nie wskazywały na pogorszenie związanej ze zdrowiem jakości życia (HRQoL). Pacjenci zidentyfikowali potrzebę dodatkowych terapii prowadzących do dłuższej remisji choroby, poprawy przeżycia, kontroli objawów choroby i poprawy HRQoL. Ponadto, pacjenci wskazywali na potrzebę łatwiejszego dostępu do nowych terapii, które można otrzymać bliżej domu i są zgodne z ich preferowanymi celami terapeutycznymi. Na podstawie przeglądanej dowodu pERC doszedł do wniosku, że glofitamab może spełniać niektóre z tych potrzeb, w tym potencjalnie przedłużając remisję choroby i przeżycie, oraz zapewniając alternatywną terapię bardziej dostępną niż inne opcje w tym ustawieniu paliatywnym; nie można było jednoznacznie stwierdzić wpływu glofitamabu na HRQoL. Wykorzystując złożoną cenę glofitamabu od sponsora i publicznie dostępne ceny innych leków, przyrostowy wskaźnik kosztów-skuteczności (ICER) dla glofitamabu wyniósł 230 682 USD za zyskane rok życia o jakości (QALY) w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Przy tym wskaźniku ICER glofitamab nie jest opłacalny przy progowej gotowości do zapłaty (WTP) wynoszącej 50 000 USD za QALY zyskane dla pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek B diffusa dużego po co najmniej dwóch poprzednich liniach terapii. Obniżenie ceny jest wymagane, aby glofitamab był uważany za opłacalny przy progu gotowości do zapłaty 50 000 USD za QALY zyskane.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Warunki refundacji</th> <th>Uzasadnienie</th> <th>Sposób wdrożenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;"><b>Rozpoczęcie leczenia</b></td> </tr> <tr> <td>1. Dorośli (≥ 18 lat) pacjenci spełniający oba z poniższych kryteriów:</td> <td>Korzyść z monoterapii glofitamabem wykazania w badaniu NP30179 w wymienionych grupach pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ≥2 linii terapii</td> <td>Zgodnie z ChPL glofitamabu wszyscy pacjenci muszą otrzymać pojedynczą dawkę 1000 mg obinutuzumabu w dniu 1 cyklu 1 (7 dni przed</td> </tr> </tbody> </table>	Warunki refundacji	Uzasadnienie	Sposób wdrożenia	<b>Rozpoczęcie leczenia</b>			1. Dorośli (≥ 18 lat) pacjenci spełniający oba z poniższych kryteriów:	Korzyść z monoterapii glofitamabem wykazania w badaniu NP30179 w wymienionych grupach pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ≥2 linii terapii	Zgodnie z ChPL glofitamabu wszyscy pacjenci muszą otrzymać pojedynczą dawkę 1000 mg obinutuzumabu w dniu 1 cyklu 1 (7 dni przed
Warunki refundacji	Uzasadnienie	Sposób wdrożenia											
<b>Rozpoczęcie leczenia</b>													
1. Dorośli (≥ 18 lat) pacjenci spełniający oba z poniższych kryteriów:	Korzyść z monoterapii glofitamabem wykazania w badaniu NP30179 w wymienionych grupach pacjentów, którzy otrzymali uprzednio ≥2 linii terapii	Zgodnie z ChPL glofitamabu wszyscy pacjenci muszą otrzymać pojedynczą dawkę 1000 mg obinutuzumabu w dniu 1 cyklu 1 (7 dni przed											

**Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Szczegóły dotyczące oceny
			<p>1.1. nawrotowy lub oporny na leczenie DCBL nieokreślony, trFL lub PMBCL</p> <p>1.2. otrzymanie uprzednio <math>\geq 2</math> linii terapii systemowej i otrzymanie wcześniej terapii komórkami CAR-T; oraz pacjenci, którzy odmówili, nie kwalifikowali się do otrzymania lub nie mogą otrzymać terapii komórkami CAR-T</p>	<p>systemowej (obejmujące co najmniej jeden wcześniejszy schemat zawierający antracyklinę i co najmniej jeden zawierający terapię skierowaną przeciw CD20)</p> <p>rozpoczęciem leczenia glofitamabem), aby zdeplecjonować krążące i tkankowe komórki B oraz zminimalizować ryzyko zespołu uwalniania cytokin.</p>
<b>Przerwanie leczenia</b>				
			<p>2. Leczenie glofitamabem powinno zostać przerwane w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych:</p> <p>2.1. obiektywna progresja choroby lub maksymalnie 12 cykli</p> <p>2.2. nieakceptowalna toksyczność</p>	<p>W badaniu NP30179 leczenie glofitamabem było przerywane, jeśli u pacjenta wystąpiła progresja choroby lub nieakceptowalne lub poważne zdarzenia niepożądane, co jest zgodne z praktyką kliniczną.</p>
			<p>3. Pacjenci powinni być początkowo oceniani klinicznie co najmniej co 3 miesiące do momentu progresji choroby lub zakończenia ustalonego leczenia trwającego 12 cykli, z badaniami obrazowymi zgodnymi z lokalnymi standardami.</p>	<p>W badaniu NP30179 ocena odpowiedzi była dokonywana poprzez ocenę skanów PET-TK z użyciem kryteriów Lugano. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, pacjenci poddawani byli badaniom obrazowym co 3 miesiące w celu potwierdzenia odpowiedzi zgodnie z kryteriami Lugano.</p>
<b>Przepisywanie leku</b>				

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Szczegóły dotyczące oceny
			4. Glofitamab powinien być przepisywany przez lekarzy (hematologów lub onkologów) posiadających doświadczenie w leczeniu DLBCL.	<p>Działanie to zapewni, że glofitamab będzie przepisywany tylko odpowiednim pacjentom, a niepożądane skutki (np. CRS) będą zarządzane w optymalny sposób i w odpowiednim czasie.</p> <p>Na podstawie opinii ekspertów, pacjenci powinni być leczeni w placówce, która posiada doświadczenie w leczeniu agresywnych chłoniaków oraz w zarządzaniu zespołem uwalniania cytokin (CRS) i zaburzeniami neurologicznymi związanymi z leczeniem immunologicznym (ICANS), jeśli to możliwe. Dodatkowo, tocilizumab powinien być dostępny do leczenia ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS.</p>
			5. Glofitamab nie powinien być refundowany, gdy jest stosowany w połączeniu z innymi systemowymi lekami przeciwnowotworowymi.	<p>Oprócz premedykacji obinutuzumabem nie ma dowodów na korzyść stosowania glofitamabu w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w docelowej populacji. W ocenianych kohortach w badaniu NP30179 glofitamab był podawany jako monoterapia.</p> <p>-</p>
<b>Cena leku</b>				
			6. Obniżenie ceny leku	<p>Wskaźnik ICER dla glofitamabu wynosi 230 682 USD za każdy zyskany rok życia w dobrej jakości (QALY) w porównaniu z chemioterapią ratunkową. Aby glofitamab osiągnął wskaźnik ICER w wysokości 50 000 USD za każdy zyskany rok życia w dobrej jakości (QALY) w porównaniu z chemioterapią ratunkową, konieczne byłoby obniżenie ceny o 82%.</p> <p>-</p>
<b>Wykonalność refundacji</b>				

**Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Szczegóły dotyczące oceny
				Przy złożonej cenie konieczne jest rozważenie stopnia niepewności wpływu na budżet, aby zapewnić wykonalność przyjęcia refundacji, biorąc pod uwagę różnicę pomiędzy szacunkiem sponsora a szacunkiem (szacunkami) CADTH.
Szkocja	Scottish Medicines Consortium (SMC)		ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym.
Irlandia	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)		ocena w toku	<u>Wskazanie:</u> w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym DLBCL, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym. W wyniku szybkiej oceny ( <i>rapid review</i> ) zdecydowano o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej glofitamabu w porównaniu do terapii stanowiących obecny standard leczenia (data ostatniej aktualizacji informacji zamieszczonych na portalu: 3 października 2023 r.).
Walia	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AW-TTC)		ocena wstrzymana	Ocena wstrzymana z uwagi na rozpoczęty proces w NICE.
Nowa Zelandia	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)			
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)			

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## 7 Dobór komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (*AOTMIT 2016*) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Według polskich wytycznych najskuteczniejszym postępowaniem w trzeciej i kolejnych liniach leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka rozlanego z dużych komórek B jest zastosowanie polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem bądź piksantronu (*PTOK 2020*). Wytyczne zagraniczne wskazują ponadto na możliwość zastosowania terapii CAR-T, epkoritamabu<sup>2</sup>, lonkastuksymabu teryzyna<sup>3</sup> lub selineksoru.

Analizując dostępność leczenia na poziomie refundacji w warunkach polskich pacjenci z opornym/nawrotowym mają dostęp zarówno do klasycznych, stosowanych na początkowym etapie leczenia chemioterapeutyków i immunochemioterapii oraz do bardziej nowoczesnego leczenia udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do *MZ 11/12/2023*; szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2). Refundacją w ramach programu lekowego objęte są piksantron, refundowanego chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85) w III lub IV linii leczenia po udokumentowanym niepowodzeniu w II lub III linii chemioterapii; polatuzumabu wedotyny stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u pacjentów, u których występują przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych i tafasytamab stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem, również zapewniające możliwość leczenia pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych

<sup>2</sup> Produkt leczniczy Tepkinly został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej 22.09.2023 r. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po dwóch lub większej liczbie linii terapii ogólnoustrojowej (*EPAR Tepkinly 2023*).

<sup>3</sup> Produkt leczniczy Zynlonta został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej 20.12.2022 r. w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie DLBCL po dwóch lub więcej liniach terapii systemowej (*EPAR Zynlonta 2023*).

komórek macierzystych oraz terapii CART-T aksykabtagenu cyloleucelu i tisagenlecleucelu) stosowanych u pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem dwóch lub więcej linii leczenia systemowego oraz po wcześniejszym leczeniu zawierającym przeciwciało anti-CD20 i antracykliny i jednocześnie z opornością na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznową/progresją w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Polscy eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT w 2021 r. wskazywali, że w III linii leczenia DCBL stosowana jest chemioterapia – piksantron (20-30% pacjentów) oraz inne schematy chemioterapii m.in.: GDP (15% pacjentów), DHAP (10% pacjentów), ICE (5%), ESHAP (5% chorych), IVAC (5% chorych), EPOCH (3% chorych), immunochemioterapię: R-GemOx (2% pacjentów), przy czym podkreślano, że terapie te należy traktować jako linie leczenia ratunkowego o porównywalnej skuteczności, których zastosowanie ograniczone może być stanem chorego i praktyką przyjętą w danym ośrodku. W przypadku IV linii leczenia eksperci wskazywali na brak (wydanych w tym czasie) rekomendacji ściśle odnoszących się do tej grupy pacjentów oraz na możliwość zastosowania schematów chemioterapii niewykorzystywanych uprzednio w leczeniu danego chorego np. piksantronu, CVP. Pozostali chorzy wg ankietowanych otrzymywali leczenie udostępniane w ramach badań klinicznych (w tym terapię CAR-T) lub leczenie objawowe (*AOTMiT Polivy 2021*).

Należy przy tym zwrócić uwagę na rozbieżność w zakresie wskazywanych w starszych wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów terapii właściwych dla chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma liniami terapii, a terapiami wskazywanymi jako będące obecnie „wiodącymi” wg nowszych zaleceń oraz objętych refundacją po 2022 r. Problem ten podkreśla również EMA, wskazując, że aktualny standard postępowania w Unii Europejskiej w leczeniu  $\geq 3$  linii pacjentów z nawrotowym/opornym DLBCL jest trudny do ustalenia, a schemat immunochemioterapii tj. R-CHOP był standardem opieki przez niemal trzy dziesięciolecia, co nadal znajduje odzwierciedlenie historyczne w starszych zaleceniach m.in. w wytycznych ESMO (*EPAR Columvi 2023*).

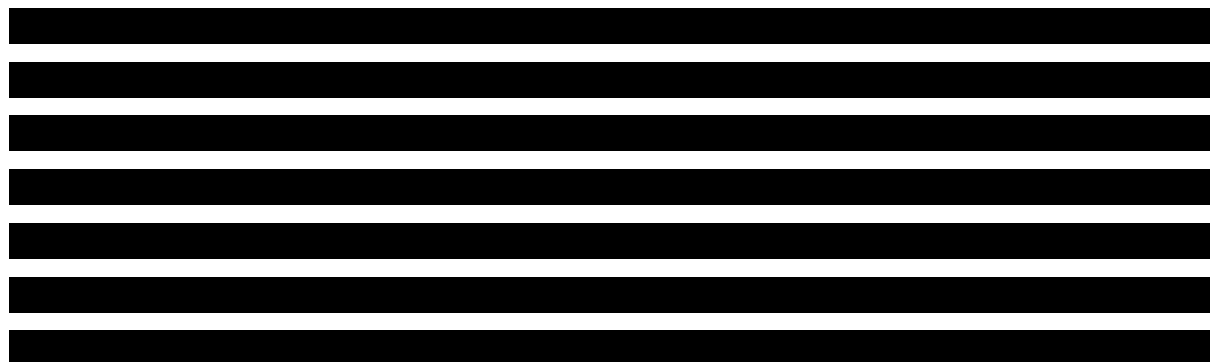


Tabela 13.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę dostępność wskazywanych w wytycznych klinicznych terapii i rzeczywistą możliwość ich zastosowania u polskich pacjentów jako możliwe komparatory należy wskazać wszystkie terapie potencjalnie możliwe do zastosowania: chemioterapię (w tym piksantron), immunochemioterapię (w tym z udziałem rytuksymabu/bendamustyny/lenalidomidu) zastosowanie skojarzenia polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem, zastosowanie tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem oraz refundowane obecnie terapie CART-T: aksykabtagen cyloleucel/tisagenlecleucel. Należy przy tym zaznaczyć, że biorąc pod uwagę mnogość możliwości terapeutycznych oraz ocenę leku mającego status sierocego, najważniejsze jest porównanie z zalecanymi w wytycznych nowoczesnymi terapiami (jak skojarzenia polatuzumabu i tafasytamabu oraz CAR-T) oraz dodatkowo można rozważyć ocenę z przedstawicielami chemioterapii/immunochemioterapii (w zależności od dostępności danych klinicznych i możliwości wykonania skorygowanych porównań pośrednich). Traktując natomiast głofitamab jako nową dodatkową, skuteczną opcję terapeutyczną, poszerzającą potencjał linii leczenia (wytyczne NCCN wskazują na pacjentów o silnie niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych, bez dostępności do leczenia o udowodnionej skuteczności, tj. chorych po  $\geq 2$  liniach leczenia systemowego, w tym u pacjentów z progresją choroby po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub terapii CAR-T), jako główne komparatory należy wskazać skojarzenia polatuzumabu i tafasytamabu oraz ewentualnie przedstawicieli chemioterapii/immunochemioterapii (w zależności od dostępności danych do oceny klinicznej).

## 8 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych w celu oceny korzyści zdrowotnej należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności, przebiegu i nasilenia jednostki chorobowej oraz jakości życia (AOTMiT 2016).

Zarówno EMA, jak i FDA wskazują, że złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), jako iż OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS. W wytycznych EMA (EMA 2017) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) czy odpowiedź na leczenie. Ponieważ DLBCL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną (zwłaszcza, że oceniana populacja obejmuje pacjentów po co najmniej dwóch liniach leczenia, w tym potencjalnie po wykonaniu przeszczepienia komórek macierzystych lub leczenia CAT-T lub niemożności takiego postępowania) do oceny głofoitamabu wybrano **przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby**. Biorąc pod uwagę fakt, że głofoitamab jest lekiem sierocym i w związku z tym ocena OS i PFS może być utrudniona, wśród krytycznych punktów końcowych należy wskazać także **ogólną odpowiedź na leczenie** (w tym przede wszystkim całkowitą odpowiedź na leczenie). Jako elementy oceny odpowiedzi na leczenie należy uwzględnić także **czas do wystąpienia odpowiedzi/odpowiedzi całkowitej** oraz **czas trwania odpowiedzi/odpowiedzi całkowitej**.

Eksperci EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także 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 oraz jakość życia. Pod uwagę należy szczególnie wziąć punkty końcowe oceniane za pomocą zwalidowanych narzędzi/kwestionariuszy (EMA 2017, EMA 2016). W związku z powyższym ocenie podlegać będzie jakość życia pacjentów. W ocenie jakości życia pacjentów z DLBCL można wykorzystywać:

- ogólne kwestionariusze – EQ-5D, oceniający 5 wymiarów zdrowia, zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia;
- dedykowane chorobom nowotworowym – EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), składający się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status/QoL*), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków), wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów;
- dedykowane chłoniakom nieziarniczym - FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*), obejmujący 15 pytań, uwzględniających zarówno objawy choroby, jak i potencjalną toksyczność stosowanej terapii, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Istotna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania terapii – częstość, rodzaj i nasilenie i rodzaj odnotowywanych AEs, ocena poszczególnych AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 14. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOT-MIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	DLBCL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu.
Przeżycie bez progresji choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji oznacza nieskuteczność obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i konieczność

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMiT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
			kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	zasadność oceny z uwagi na występujące u chorych czynniki rokownicze wpływające na przebieg choroby oraz odpowiedź na stosowane leczenie i konieczność rozpoczęcia leczenia kolejnej linii bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – szczególnie istotny w przypadku oceny nowych interwencji w leczeniu nowotworów oraz w przypadku oceny leków sierocych
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	DLBCL jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMiT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMiT 2016).

## 9 Zakres analiz

### 9.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Columvi w leczeniu DLBCL w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (AOTMiT 2016), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (Higgins 2023).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 15. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)</li> <li>▪ wiek 18 lat i powyżej</li> <li>▪ stan sprawności 0-2 według skali ECOG</li> <li>▪ nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie</li> <li>▪ zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowo zdiagnozowani pacjenci lub chorzy leczeni &lt;2 terapiami układowymi</li> <li>▪ dzieci i młodzież w wieku &lt;18 lat</li> <li>▪ obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ glofitamab stosowany w monoterapii w zalecanym dawkowaniu (po leczeniu wstępnym obinutuzumabem, celem zmniejszenia liczby limfocytów B krążących oraz znajdujących się w naczyniach limfatycznych i w ten sposób łagodzenia zespołu uwalniania cytokin)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ glofitamab w skojarzeniu</li> <li>▪ inne niż obecnie zalecane w Charakterystyce Produktu Leczniczego dawkowanie glofitamabu</li> </ul>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ chemioterapia/immunochemioterapia (piksantron, monoterapia lub skojarzenia – lenalidomid, bendamustyna, rytuksymabem i inne)</li> <li>▪ polatuzumab wedotyry w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</li> <li>▪ tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</li> <li>▪ terapia CAR-T (aksykabtagen cyloleucel)</li> <li>▪ terapia CAR-T (tisagenlecleucel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inne terapie stosowane w leczeniu DLBCL</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>▪ Odpowiedź na leczenie</li> <li>▪ Jakość życia</li> <li>▪ Bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ farmakokinetyka i farmakodynamika</li> <li>▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych</li> <li>▪ W ramach porównania pośredniego: porównania pośrednie vs wybrane komparatory opublikowane w formie pełnotekstowej lub w postaci doniesień konferencyjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków</li> <li>• abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej, lub nie prezentujące porównania pośredniej ocenianej interwencji z wybranymi komparatorami</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 9.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Columvi w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-żyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Columvi w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 24/10/2023). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 24/10/2023) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 9.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Columvi w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Columvi jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Columvi w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na DLBCL.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji

docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Columvi. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia DLBCL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstotliwości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

## 10 Załączniki

### 10.1 Leki refundowane w Polsce w leczeniu DLBCL

Tabela 16. Leki refundowane w Polsce w leczeniu DLBCL w ramach programu lekowego (MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg. ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Aksykabtagen ciloleucel	Yescarta, dyspersja do infuzji, 0,4 x 10 <sup>8</sup> – 2 x 10 <sup>8</sup> komórek	1 worek po 68 ml	1226.1, Aksykabtagen cyloleucel	1303394,00	1407665,52	1409825,52	1409825,52	B.12.FM.	bezpłatny	0
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 140 mg	1 fiol. proszku	1242.0, Polatuzumab wedotyny	41973,00	45330,84	47490,84	47490,84	B.12.FM.	bezpłatny	0
Polatuzumabum vedotinum	Polivy, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol. proszku	1242.0, Polatuzumab wedotyny	8994,21	9713,75	10296,57	10296,57	B.12.FM.	bezpłatny	0
Tafasitamabum	Minjuvi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. proszku	1275.0, Tafasytamab	3714,50	4011,66	4252,36	4252,36	B.12.FM.	bezpłatny	0

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg. ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Pixantroni dimaleas	Pixuvri, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 29 mg	1 fiol.	1165.0, Piksantron	1235,66	1334,51	1414,58	1414,58	B.12.FM.	bezpłatny	0
Tisagenlecleucelum	Kymriah, dyspersja do infuzji, 1,2 x 10 <sup>6</sup> – 6 x 10 <sup>8</sup> komórek	1 lub więcej worków infuzyjnych	1226.0, Tisagenlecleucel	1272000,00	1373760,00	1375920,00	1375920,00	<1>B.12.FM.; <2>B.65.	bezpłatny	0

Tabela 17. Leki refundowane w Polsce w leczeniu DLBCL w ramach katalogu chemioterapii (MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1038,00	1121,04	1188,30	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1557,00	1681,56	1782,45	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2076,00	2242,08	2376,60	2211,75	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2595,00	2802,60	2970,76	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	519,00	560,52	594,15	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Eugia, kaps. twarde, 25 mg									
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1803,90	1948,21	2065,10	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2705,85	2922,32	3097,66	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4509,75	4870,53	5162,77	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	901,95	974,11	1032,56	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1040,00	1123,20	1190,59	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1560,00	1684,80	1785,89	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2600,00	2808,00	2976,48	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	520,00	561,60	595,30	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	966,00	1043,28	1105,88	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1449,00	1564,92	1658,82	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2415,00	2608,20	2764,69	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	483,00	521,64	552,94	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1806,00	1950,48	2067,51	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2709,00	2925,72	3101,26	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4515,00	4876,20	5168,77	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	903,00	975,24	1033,75	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1120,00	1209,60	1282,18	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1680,00	1814,40	1923,26	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2800,00	3024,00	3205,44	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	560,00	604,80	641,09	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1029,00	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1543,50	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2572,50	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	514,50	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	13219,41	14276,96	15133,58	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	13943,63	15059,12	15962,67	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	15337,74	16564,76	17558,64	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	12608,20	13616,86	14433,87	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	1003.0, Bleomycinum	103,40	111,67	118,37	118,37	C.3.	bezpłatny	0
Busulfanum	Myleran, tabl. powł., 2 mg	100 szt.	1101.0, Busulfanum	330,00	356,40	377,78	377,78	C.4.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	1005.0, Carboplatinum	238,00	257,04	272,46	272,46	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzenia	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	37,00	39,96	42,36	42,36	C.6.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 10 mg/ml									
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	16,90	18,25	19,34	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	158,00	170,64	180,88	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,80	24,62	26,10	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	42,50	45,90	48,65	45,22	C.6.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	129,00	139,32	147,68	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	173,00	186,84	198,05	180,88	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	42,00	45,36	48,08	45,22	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	128,50	138,78	147,11	135,66	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,50	24,30	25,76	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Accord, koncentrat do	1 fiol.po 60 ml	1005.0, Carboplatinum	171,00	184,68	195,76	180,88	C.6.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml									
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 15 ml	1005.0, Carboplatinum	38,80	41,90	44,42	44,42	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 45 ml	1005.0, Carboplatinum	94,50	102,06	108,18	108,18	C.6.	bezpłatny	0
Carboplatinum	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1005.0, Carboplatinum	23,00	24,84	26,33	15,07	C.6.	bezpłatny	0
Chlorambucilum	Leukeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	1099.0, Chlorambucilum	71,00	76,68	81,28	81,28	C.8.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	66,00	71,28	75,56	75,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,36	9,03	9,57	7,56	C.11.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cisplatinum	Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,00	8,64	9,18	7,56	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	58,00	62,64	66,40	66,40	C.11.	bezpłatny	0
Cisplatinum	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	39,00	42,12	44,65	37,78	C.11.	bezpłatny	0
Cladribinum	Biodribin, roztwór do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 10 ml	1009.0, Cladribinum	703,45	759,73	805,31	805,31	C.12.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	50,89	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	13,50	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	67,15	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1011.1, Cytarabinum	7,80	8,42	8,96	8,96	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1011.1, Cytarabinum	39,00	42,12	44,65	44,65	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1011.1, Cytarabinum	78,00	84,24	89,29	89,29	C.14.	bezpłatny	0
Cytarabinum	Alexan, roztwór do infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1011.1, Cytarabinum	156,00	168,48	178,59	178,59	C.14.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	1012.0, Dacarbazinum	168,00	181,44	192,33	183,17	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzenia	1 fiol.po 1000 mg	1012.0, Dacarbazinum	160,00	172,80	183,17	183,17	C.16.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 1000 mg									
Dacarbazinum	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	1012.0, Dacarbazinum	320,00	345,60	366,34	366,34	C.16.	bezpłatny	0
Dacarbazinum	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	1012.0, Dacarbazinum	80,00	86,40	91,58	91,58	C.16.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	34,00	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,12	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,00	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	76,00	82,08	87,00	77,85	C.20.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 100 mg									
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	152,00	164,16	174,01	155,69	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,00	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	112,00	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,40	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	57,00	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	930,00	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1354,50	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	42,00	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3315,00	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1015.0, Epirubicinum	500,00	540,00	572,40	526,61	C.23.	bezpłatny	0

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1015.0, Epirubicinum	125,00	135,00	143,10	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1015.0, Epirubicinum	25,00	27,00	28,62	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	250,00	270,00	286,20	263,30	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1015.0, Epirubicinum	115,00	124,20	131,65	131,65	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1015.0, Epirubicinum	23,00	24,84	26,33	26,33	C.23.	bezpłatny	0
Epirubicini hydrochloridum	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1015.0, Epirubicinum	230,00	248,40	263,30	263,30	C.23.	bezpłatny	0

**Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Etoposidum	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	38,00	41,04	43,50	32,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	76,00	82,08	87,00	63,99	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etoposid-Ebewe, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	11,40	12,31	13,05	8,00	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1016.0, Etoposidum	27,90	30,13	31,94	31,94	C.24.	bezpłatny	0
Etoposidum	Etopozyd Accord, koncentrat do	1 fiol.po 20 ml	1016.0, Etoposidum	55,90	60,37	63,99	63,99	C.24.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml									
Etoposidum	Etoposyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1016.0, Etoposidum	19,00	20,52	21,75	16,00	C.24.	bezpłatny	0
Fludarabini phosphas	Fludara Oral, tabl. powł., 10 mg	20 szt.	1017.2, Fludarabinum p.o.	1439,00	1554,12	1647,37	1647,37	C.25.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1020.0, Gemcitabinum	75,00	81,00	85,86	85,86	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 2 ml	1020.0, Gemcitabinum	16,50	17,82	18,89	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	1020.0, Gemcitabinum	150,00	162,00	171,72	171,72	C.28.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1020.0, Gemcitabinum	95,00	102,60	108,76	94,45	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1020.0, Gemcitabinum	25,00	27,00	28,62	18,89	C.28.	bezpłatny	0
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 40 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1020.0, Gemcitabinum	190,00	205,20	217,51	188,89	C.28.	bezpłatny	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg	100 kaps. w butelce	1021.0, Hydroxycarbamidum	79,74	86,12	91,28	91,28	C.29.	bezpłatny	0
Hydroxycarbamidum	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg	100 szt.	1021.0, Hydroxycarbamidum	79,74	86,12	91,28	91,28	C.29.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	111,50	120,42	127,65	115,34	C.31.	bezpłatny	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do	1 fiol.	1023.0, Ifosfamidum	201,50	217,62	230,68	230,68	C.31.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 2 g									
Melphalanum	Alkeran, tabl. powł., 2 mg	25 szt.	1098.0, Melphalanum	100,00	108,00	114,48	114,48	C.39.	bezpłatny	0
Mercaptopurinum	Mercaptopurinum VIS, tabl., 50 mg	30 szt.	1027.0, Mercaptopurinum	38,00	41,04	43,50	43,50	C.40.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	350,00	378,00	400,68	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Methotrexatum	Metotreksat Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1028.2, Methotrexatum inj.	262,50	283,50	300,51	300,51	C.41.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1031.0, Oxaliplatinum	28,50	30,78	32,63	32,63	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania	1 fiol.po 20 ml	1031.0, Oxaliplatinum	57,00	61,56	65,25	65,25	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	roztworu do infuzji, 5 mg/ml									
Oxaliplatinum	Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	1031.0, Oxaliplatinum	114,00	123,12	130,51	130,51	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1031.0, Oxaliplatinum	29,50	31,86	33,77	32,63	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1031.0, Oxaliplatinum	59,00	63,72	67,54	65,25	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Oxaliplatinum	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	1031.0, Oxaliplatinum	118,00	127,44	135,09	130,51	<1>C.46.;<2>C.46.b.	bezpłatny	0
Pegaspargasum	Oncaspar, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/	1 fiol. proszku	1033.0, Pegaspargasum	6669,50	7203,06	7635,24	7635,24	C.48.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do infuzji, 750 j.m./ml									
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2036,70	2199,64	2331,61	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	5093,10	5500,55	5830,59	2744,66	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	959,00	1035,72	1097,86	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2397,50	2589,30	2744,66	2744,66	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	441,00	476,28	504,86	504,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2205,00	2381,40	2524,28	2524,28	<3>C.51.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tioguaninum	Lanvis, tabl., 40 mg	25 szt.	1100.0, Tioguaninum	372,00	401,76	425,87	425,87	C.56.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	1041.0, Vincristinum	33,23	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1041.0, Vincristinum	133,64	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0
Plerixaforum	Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	1126.0, Pleryksafor	17460,00	18856,80	19988,21	19988,21	C.71.	bezpłatny	0

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## 10.2 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 18. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 11/12/2023).

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA GRUDKOWEGO (ICD-10: C82)</b>		
<p>W ramach części I. programu lekowego w niżej wskazanych liniach leczenia chorym na chłoniaka grudkowego udostępni się terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w I linii leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</i>;</li> <li>2) w II i kolejnych liniach leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną</i></li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia</b></p> <p>1.1.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.:</u> w dawce 1000 mg podawany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego):</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>CHOP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu</li> <li>albo</li> <li>2) <u>CVP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu</li> <li>albo</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) ocena wydolności nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie wskaźnika eGFR,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>5) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>6) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej, w tym ocena obecności antygenu CD20 – w przypadku kwalifikacji do I linii leczenia;</li> <li>7) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w</li> </ol>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>8) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>1.2. Kryteria kwalifikacji do I linii leczenia</b></p> <p>1) zaawansowany chłoniak grudkowy w stadium II <i>bulky</i>, III, IV wg Ann Arbor;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka grudkowego.</p> <p><b>1.3. Kryteria kwalifikacji do II i kolejnych linii leczenia</b></p> <p>1) stosowana uprzednio co najmniej jedną linię leczenia chłoniaka grudkowego;</p> <p>2) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.</p> <p>Oba kryteria (1 i 2) muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <p>1) obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP,</p>	<p>3) <b>Bendamustyna</b> – w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia</p> <p>Leczenie indukujące obejmuje nie więcej niż 6-8 cykli w przypadku połączenia z chemioterapią CHOP lub CVP i nie więcej niż 6 cykli w przypadku połączenia z bendamustyną.</p> <p>1.1.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii</p> <p><b>Obinutuzumab:</b> w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.</p> <p><b>1.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p>1.2.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną</p> <p><b>Obinutuzumab w cyklu 1.:</b> w dawce 1000 mg w podawany w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p><b>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</b> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p><b>Bendamustyna w cyklach 1-6:</b> w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p>1.2.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii</p> <p><b>Obinutuzumab:</b> w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p>	<p>przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;</p> <p>8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;</p> <p>9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w- do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) ocena wydolności wątroby:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianinowej (AST),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>3) ocena wydolności nerek:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>4) oznaczenie stężenia elektrolitów:</p> <p>a) oznaczenie stężenia sodu,</p> <p>b) oznaczenie stężenia potasu.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6-8 cykli (w zależności od zastosowanej chemioterapii), a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;</p> <p>2) obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku lub na białka mysie (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.), uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>3) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) rozpoznanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> </ol> <p>brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>	<p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).</li> </ol> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD-10: C83, C85)</b>		
<p>W ramach części II. programu lekowego chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85) udostępnia się terapię piksantronem w III lub IV linii leczenia, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezaradczy z limfocytów B (ICD-10: C83, C85);</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) udokumentowane niepowodzenie w II lub III linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w III lub IV linii leczenia);</li> <li>5) LVEF <math>\geq</math> 45%;</li> <li>6) bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>; liczba płytek krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka);</li> <li>7) całkowite stężenie bilirubiny <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN, kreatyniny <math>&lt; 1,5 \times</math> GGN, AST oraz ALT <math>&lt; 2 \times</math> GGN (w przypadku zajęcia wątroby <math>&lt; 5 \times</math> GGN);</li> <li>8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leku</b></p> <p>Zalecana dawka <u>piksantronu</u> wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci infuzji dożyłnej podawanej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli.</p> <p>Piksantron jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do ostatecznej objętości 250 ml.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leku</b></p> <p><b>3. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</b></p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) ocena wydolności nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>4) badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne);</li> <li>5) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>6) ocena LVEF wykonana metodą ECHO;</li> <li>7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),</li> <li>b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>2) badania wykonywane co drugi cykl leczenia (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) elektrokardiografia (EKG),</li> <li>b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO.</li> </ol> </li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczniczego, w tym niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>12) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) progresja choroby;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) stan sprawności 3-4 według skali ECOG;</p> <p>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym:</p> <p>a) kardiotoksyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF <math>\geq</math> 15% w stosunku do</p>		<p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>1) badania wykonywane w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne).</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>4. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</b></p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</p> <p>b) utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</p> <p>5) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>6) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		

### LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B

#### III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL)

W ramach części III.A. programu lekowego chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) udostępnia się poniższe terapie:

1) w I linii leczenia:

a) *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem*;

2) w II lub kolejnych liniach leczenia:

a) *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem*,

b) *tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem*,

#### 1. Dawkowanie leków

##### 1.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem

Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).

1.1.1. Cykle 1-6:

Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli.

#### 1. Badania przy kwalifikacji

1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);

2) ocena wydolności wątroby:

a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),

b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),

c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;

3) ocena wydolności nerek:

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</li> <li>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</li> <li>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</li> </ol>	<p>Polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu.</p> <p><u>Rytuksymab</u> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Cyklofosfamid</u> – zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 750 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Doksorubicyna</u> – zalecana dawka doksorubicyny wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Prednizon</u> – zalecana dawka prednizonu wynosi 100 mg/dobę doustnie w dniach 1-5 każdego cyklu.</p> <p>1.1.2. Cykle 7-8:</p> <p><u>Rytuksymab</u> podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu cyklu 7 i cyklu 8.</p> <p><b>1.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p><u>Polatuzumab wedotyny</u> w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.</p> <p>Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.</p> <p><u>Bendamustyna</u> – zalecana dawka wynosi 90 mg/m<sup>2</sup> pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie wskaźnika eGFR,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA;</li> <li>6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</li> <li>7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>8) dodatkowo w przypadku terapii <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>9) dodatkowo w przypadku terapii <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i>: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) elektrokardiografia (EKG),</li> <li>b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA,</li> <li>c) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy).</li> </ol> </li> </ol> <p>W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w- do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).</p>
<b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b>		

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia</b></p> <p><b>1.2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) uprzednio nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);</li> <li>2) międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI) 3-5;</li> <li>3) nieobecność neuropatii obwodowej <math>\geq 2</math> stopnia;</li> <li>4) stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).</li> </ol> <p><b>1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p><b>1.3.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;</li> <li>3) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;</li> <li>4) nieobecność neuropatii obwodowej <math>\geq 2</math> stopnia;</li> <li>5) stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).</li> </ol> <p><b>1.3.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</li> <li>2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;</li> </ol>	<p><b>Rytuksymab</b> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><b>1.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni.</p> <p>1.3.1. Cykle 1-12: <b>Tafasytamab</b> w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w cyklu 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22.,</li> <li>– w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu,</li> <li>– od cyklu 4. do cyklu 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</li> </ul> <p><b>Lenalidomid</b> – zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p> <p>1.3.2. Od 13 cyklu: Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p>	<p><b>2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p> <p>Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>2) ocena wydolności nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) oznaczenie stężenia elektrolitów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia sodu,</li> <li>b) oznaczenie stężenia potasu.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>2.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <p>Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) – badanie przeprowadzane dodatkowo przed każdym podaniem tafasytamabu;</li> <li>2) ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> </ol> </li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>1.4.</b> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – maksymalny czas trwania terapii skojarzonej wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia rytuksymabem w monoterapii wynosi 2 cykle (cykl nr 7 i cykl nr 8);</li> <li>2) <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i> – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli;</li> <li>3) <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i> – maksymalny czas leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii do</li> </ol>	<p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>4.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginanowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> <p>3) ocena wydolności nerek:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> <p>4) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p><b>3.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p> <p>Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</li> </ol> <p><b>3.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <p>Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);</li> <li>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> </ol>		<p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia, z wyjątkiem oceny po 3 cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.</p>

### III.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B – TERAPIA CAR-T

<p>W ramach części III.B. programu lekowego chorym na chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) akxykabtagenu cyloleucelu albo</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p>Schemat dawkowania <u>akxykabtagenu cyloleucelu</u> oraz <u>tisagenlecleucelu</u> zgodnie zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych substancji czynnych.</p>	<p><b>1. Badania</b></p> <p><b>1.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> </ol>
--	---	--

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>2) tisagenlecleucelu <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <p>1) potwierdzony histologicznie:</p> <p>a) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) – dotyczy leczenia akcykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem,</p> <p>albo</p> <p>b) pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) – dotyczy leczenia wyłącznie akcykabtagenem cyloleucelu;</p> <p>2) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</p> <p>4) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;</p> <p>5) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny;</p>	<p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla akcykabttagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. Przed podaniem akcykabttagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych produktów.</p> <p>Akcykabttagen cyloleucelu lub tisagenlecleucel muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi akcykabtagenem cyloleucelu lub tisagenlecleucelem.</p> <p><b>2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p><b>4.</b> Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla akcykabttagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.</p>	<p>3) ocena funkcji wątroby, tj.:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianinowej (AST);</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p> <p>4) ocena funkcji nerek, tj.:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie klirensu kreatyniny;</p> <p>5) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>6) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);</p> <p>7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK;</p> <p>8) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;</p> <p>10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</p> <p>12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</p> <p>13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV).</p> <p><b>1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem akcykabttagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) białka ostrej fazy;</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);</p> <p>7) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</p> <p>8) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</p> <p>9) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji akcyktagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.</p>	<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie akcyktagenu cyloleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p> <p><b>4. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</b></p> <p>Oobecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;</li> <li>4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;</li> <li>5) aktywna hemoliza;</li> <li>6) aktywna koagulopatia;</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia CRP,</li> <li>b) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> </ol> <p>3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> </ol> <p>4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);</p> <p>5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).</p>
		<p><b>1.3. Badania w dniu następnym po podaniu akcyktagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol> </li> <li>3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS): <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia CRP,</li> <li>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</li> <li>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).</li> </ol> </li> </ol> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy; 8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN; 9) zakażenie HIV; 10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C; 11) aktywna choroba autoimmunologiczna; 12) pierwotny niedobór odporności; 13) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia aksykabtagenem cyloleucelu, b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleucelem; 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).		
<b>5. Kryteria wyłączenia z programu</b> 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.		2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: a) oznaczenie stężenia CRP, b) oznaczenie stężenia ferrytyny, c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), d) oznaczenie APTT, e) oznaczenie INR, f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT), g) oznaczenie stężenia fibrynogenu, h) oznaczenie stężenia D-dimerów; (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi); 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz; 4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym); 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi; 9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 10) oznaczenie stężenia elektrolitów.  Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	---	--

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T:

- 1) TK lub NMR lub PET-TK.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

### 3.

## IV.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)

W ramach części IV.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapię ibrutynibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

### 1. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;

### 1. Dawkowanie leku

Zalecana dawka ibrutynibu wynosi 560 mg podawana doustnie 1 raz na dobę.

### 2. Modyfikacja dawkowania leku

3. Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

### 1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</p> <p>8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</p> <p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>10) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni ibrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) progresja choroby w trakcie leczenia;</p>		<p>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>5) oznaczenie stężenia albumin;</p> <p>6) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</p> <p>7) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza;</p> <p>8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;</p> <p>9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</p> <p>10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące:</p> <p>a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) badania wykonywane co 3 miesiące:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianinowej (AST),</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia; 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 5) okres ciąży lub karmienia piersią; 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.		c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi; 3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: a) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków. <b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b> Badania wykonywane w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu: 1) TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia. Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

#### IV.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7) – TERAPIA CAR-T

W ramach części IV.B. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> <b>1. Kryteria kwalifikacji</b>	<b>1. Dawkowanie leku</b> Schemat dawkowania breksukabtagenu autoleucelu zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego. Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu. Przed podaniem	<b>1. Badania</b> <b>1.1. Badania przy kwalifikacji</b> 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego; 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym); 3) ocena funkcji wątroby, tj.:
--	---	--

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MLC);</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</li> <li>4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK);</li> <li>5) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia;</li> <li>6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</li> <li>7) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji breksukabtagenu autoleucelu.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie breksukabtagenu autoleucelu). Maksymalny</p>	<p>breksukabtagenu autoleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Breksukabtagen autoleucelu musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptacją MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpocząć pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi breksukabtagenem autoleucelu.</p> <p><b>2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianinowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> </ol> <p>4) ocena funkcji nerek, tj.:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> </ol> <p>5) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol> <p>6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</p> <p>7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK;</p> <p>8) elektrokardiografia (EKG);</p> <p>9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;</p> <p>10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</p> <p>12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p> <p><b>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</b></p> <p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;</li> <li>4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;</li> <li>5) aktywna hemoliza;</li> <li>6) aktywna koagulopatia;</li> <li>7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;</li> <li>9) zakażenie HIV;</li> <li>10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</li> <li>11) aktywna choroba autoimmunologiczna;</li> <li>12) pierwotny niedobór odporności;</li> <li>13) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznym krwiotwórczych komórek macierzystych;</li> <li>14) żywa szczepionka podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej;</li> <li>15) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid i fludarabina;</li> </ol>		<p>13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty HCV).</p> <p><b>1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) białka ostrej fazy:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia CRP,</li> <li>b) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> </ol> </li> <li>3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> </ol> </li> <li>4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);</li> <li>5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).</li> </ol> <p><b>1.3. Badania w dniu następnym po podaniu breksukabtagenu autoleucelu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol> </li> <li>3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):</li> </ol>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>16) nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19;</p> <p>17) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucelu.</p>		<p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</p> <p>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T:</b></p> <p>1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych;</p> <p>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</p> <p>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</p> <p>d) oznaczenie APTT,</p> <p>e) oznaczenie INR,</p> <p>f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>h) oznaczenie stężenia D-dimerów;</p> <p>(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);</p> <p>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</p> <p>4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</p> <p>9) oznaczenie stężenie kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>10) oznaczenie stężenia elektrolitów.</p> <p>Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania breksukabtagenu autoleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T:</p> <p>1) TK lub NMR lub PET-TK.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</p>
		<p><b>1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>b) częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>c) choroba stabilna (SD),</li> <li>d) brak odpowiedzi (NR),</li> <li>e) progresja choroby (PD),</li> <li>f) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>g) przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> <p>Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>

## 10.3 Wnioskowany program lekowy

Tabela 19. Wnioskowany program lekowy.

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>I. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA GRUDKOWEGO (ICD-10: C82)</b>		
<p>W ramach części I. programu lekowego w niżej wskazanych liniach leczenia chorym na chłoniaka grudkowego udostępnia się terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w 1. linii leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</i>;</li> <li>2) w 2. i kolejnych liniach leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną</i></li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>4. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>4.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia</b></p> <p>1.1.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1:</u> w dawce 1000 mg podawany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego):</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>CHOP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) ocena wydolności nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie wskaźnika eGFR,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>5) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>6) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej, w tym ocena obecności antygenu CD20 – w przypadku kwalifikacji do 1. linii leczenia;</li> <li>7) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a</li> </ol>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</p> <p>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>8) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mnisie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</p> <p>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>2) <u>CVP</u> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo</p> <p>3) <u>Bendamustyna</u> – w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia</p> <p>Leczenie indukujące obejmuje nie więcej niż 6-8 cykli w przypadku połączenia z chemioterapią CHOP lub CVP i nie więcej niż 6 cykli w przypadku połączenia z bendamustyną.</p>	<p>w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA;</p> <p>8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</p> <p>9) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w - do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).</p>
<p><b>4.2. Kryteria kwalifikacji do 1. linii leczenia</b></p> <p>1) zaawansowany chłoniak grudkowy w stadium II <i>bulky</i>, III, IV wg Ann Arbor;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka grudkowego.</p>	<p>1.1.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii</p> <p><u>Obinutuzumab</u>: w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.</p>	<p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>Badania przeprowadzane przed każdym cyklem oraz dodatkowo w cyklu 1 przed podaniem obinutuzumabu w dniu 8 i 15:</p>
<p><b>4.3. Kryteria kwalifikacji do 2. i kolejnych linii leczenia</b></p> <p>1) stosowana uprzednio co najmniej jedną linię leczenia chłoniaka grudkowego;</p> <p>2) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.</p> <p>Oba kryteria (1 i 2) muszą być spełnione łącznie.</p>	<p><b>1.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p>1.2.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1.</u>: w dawce 1000 mg w podawany w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p>	<p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) ocena wydolności wątroby:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginanowej (AST),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>3) ocena wydolności nerek:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>4) oznaczenie stężenia elektrolitów:</p> <p>a) oznaczenie stężenia sodu,</p>
<p><b>5. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego</p>	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym</p>	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w 1. linii leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6-8 cykli (w zależności od zastosowanej chemioterapii), a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;</li> <li>2) obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną w 2. lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.</li> </ol> <p><b>6. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co najmniej 2 cykli leczenia;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku lub na białka mysie (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.), uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>3) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>6) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej</li> </ol>	<p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6:</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p><u>Bendamustyna w cyklach 1-6:</u> w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p>1.2.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii</p> <p><u>Obinutuzumab:</u> w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.</p> <p><b>2. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>b) oznaczenie stężenia potasu.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).</li> </ol> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	--	--

leukoencefalopatii (PML);

- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

## II. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD-10: C83, C85)

W ramach części II. programu lekowego chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85) udostępnia się terapię piksantronem w 3. lub 4. linii leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

### 5. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak niezłazniczy z limfocytów B (ICD-10: C83, C85);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) udokumentowane niepowodzenie w 2. lub 3. linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w 3. lub 4. linii leczenia);
- 5) LVEF  $\geq$  45%;
- 6) bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi  $\geq 75 \times 10^9/l$  (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka);
- 7) całkowite stężenie bilirubiny  $< 1,5 \times$  GGN, kreatyniny  $< 1,5 \times$  GGN, AST oraz ALT  $< 2 \times$  GGN (w przypadku zajęcia wątroby  $< 5 \times$  GGN);
- 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

### 5. Dawkowanie leku

Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci infuzji dożylną podawanej w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli.

Piksantron jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.

### 6. Modyfikacja dawkowania leku

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

### 3. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 4) badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne);
- 5) elektrokardiografia (EKG);
- 6) ocena LVEF wykonana metodą ECHO;
- 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

### 4. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:
  - a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
-------------------	--	---

- 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego, w tym niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 12) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

#### 6. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli.

#### 7. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;

- b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
- c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 2) badania wykonywane co drugi cykl leczenia (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu):
  - a) elektrokardiografia (EKG),
  - b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO.

#### 7. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 2) badania wykonywane w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

**Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.**

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) stan sprawności 3-4 według skali ECOG;</p> <p>4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym:</p> <p>a) kardi toksyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF <math>\geq</math> 15% w stosunku do stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</p> <p>b) utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;</p> <p>5) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>6) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		

### III. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B

#### III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL)

W ramach części III.A. programu lekowego chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) udostępnia się poniższe terapie:

3) w 1. linii leczenia:

#### 5. Dawkowanie leków

##### 5.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem

Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).

#### 4. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>a) <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i>;</p> <p>4) w 2. lub kolejnych liniach leczenia:</p> <p>a) <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i>,</p> <p>b) <i>tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</i>,</p> <p>5) w 3. lub kolejnych liniach leczenia:</p> <p>a) <i>glofitamab w monoterapii</i>,</p> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p>	<p>5.1.1. Cykle 1-6:</p> <p><u>Polatuzumab wedotyny</u> w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli.</p> <p>Polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu.</p> <p><u>Rytuksymab</u> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Cyklofosfamid</u> – zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 750 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Doksorubicyna</u> – zalecana dawka doksorubicyny wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Prednizon</u> – zalecana dawka prednizonu wynosi 100 mg/dobę doustnie w dniach 1-5 każdego cyklu.</p> <p>5.1.2. Cykle 7-8:</p> <p><u>Rytuksymab</u> podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu cyklu 7 i cyklu 8.</p> <p><b>5.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p>	<p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (AST),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>3) ocena wydolności nerek:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie wskaźnika eGFR,</p> <p>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>4) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</p> <p>5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA;</p> <p>6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</p> <p>7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p> <p>8) dodatkowo w przypadku terapii <i>polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>9) dodatkowo w przypadku terapii <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i>:</p> <p>a) elektrokardiografia (EKG),</p> <p>b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA,</p> <p>c) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy).</p>
<p><b>2. Kryteria kwalifikacji</b></p>		
<p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3. albo 1.4.) dla poszczególnych terapii.</p>		
<p><b>3.2. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;</li> <li>6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w</li> </ol>		
<p>Columvi (glofitamab)</p>	<p>w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym</p>	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;</p> <p>8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;</p> <p>9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p><b>3.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 1. linii leczenia</b></p> <p><b>3.3.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</b></p> <p>1) uprzednio nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);</p> <p>2) międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI) 3-5;</p> <p>3) nieobecność neuropatii obwodowej <math>\geq 2</math> stopnia;</p> <p>4) stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).</p> <p><b>3.4. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 2. lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p><b>3.4.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p> <p>1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</p> <p>2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;</p>	<p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p><u>Polatuzumab wedotyny</u> w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.</p> <p>Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p>Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.</p> <p><u>Bendamustyna</u> – zalecana dawka wynosi 90 mg/m<sup>2</sup> pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu.</p> <p><u>Rytuksymab</u> – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.</p> <p><b>5.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <p>Każdy cykl trwa 28 dni (4 tygodnie).</p> <p>5.3.1. Cykle 1-12:</p> <p><u>Tafasytamab</u> w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylniej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w cyklu 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22.,</li> <li>– w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu,</li> <li>– od cyklu 4. do cyklu 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</li> </ul>	<p>W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w - do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).</p> <p><b>5. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p><b>5.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</b></p> <p><b>5.1.1. Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności wątroby:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>2) ocena wydolności nerek:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) oznaczenie stężenia elektrolitów:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia sodu,</li> <li>b) oznaczenie stężenia potasu.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>6.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <p><b>6.2.1. Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem tafasytamabu – morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym).</b></p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;</p> <p>4) nieobecność neuropatii obwodowej <math>\geq 2</math> stopnia;</p> <p>5) stężenie bilirubiny <math>\leq 1,5</math> razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).</p>	<p><u>Lenalidomid</u> – zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.</p> <p>U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.</p>	<p>6.2.2. Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:</p> <p>1) ocena wydolności wątroby:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>2) ocena wydolności nerek:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p> <p>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</p> <p>3) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</p>
<p><b>3.4.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</b></p> <p>1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</p> <p>2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;</p> <p>3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>5.3.2. Od 13 cyklu:</p> <p>Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.</p>	
<p><b>3.5. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w 3. lub kolejnych liniach leczenia</b></p> <p><b>3.5.1. glofitamab w monoterapii</b></p> <p>1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;</p> <p>2) zastosowanie wcześniej co najmniej 2 linii leczenia układowego.</p>	<p><b>5.4. glofitamab w monoterapii</b></p> <p>Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).</p> <p>5.4.1. Cykl 1:</p> <p>Leczenie wstępne w dniu 1. cyklu 1. prowadzone jest zgodnie z zapisami w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego dla glofitamabu.</p>	<p><b>6.3. glofitamab w monoterapii</b></p> <p>6.3.1. Badania przeprowadzane w cyklu 1. przed leczeniem wstępnym oraz przed każdym podaniem glofitamabu, a następnie przed każdym kolejnym cyklem:</p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) ocena wydolności wątroby:</p> <p>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</p> <p>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</p> <p>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</p> <p>3) ocena wydolności nerek:</p> <p>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</p>
<p><b>3.6.</b> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia</p>	<p><u>Glofitamab</u> podawany jest dożylnie w dawce:</p>	

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 2,5 mg w dniu 8. cyklu 1., a następnie</li> <li>– w dawce 10 mg w dniu 15. cyklu 1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia elektrolitów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia sodu,</li> <li>b) oznaczenie stężenia potasu.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>4. Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>5.4.2. Cykle 2-12:</p>	<p>6.3.2. Badanie przeprowadzane przed każdym cyklem – test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p>
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:</p>	<p><u>Glofitamab</u> od 2. cyklu podawany jest dożylnie w dawce 30 mg w dniu 1. każdego cyklu.</p>	<p>W przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) <i>polatumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> – maksymalny czas trwania terapii skojarzonej wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia rytuksymabem w monoterapii wynosi 2 cykle (cykl nr 7 i cykl nr 8);</li> <li>2) <i>polatumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i> – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli;</li> <li>3) <i>tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem</i> – maksymalny czas leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii;</li> <li>4) <i>glotitamabem w monoterapii</i> – maksymalny czas leczenia wynosi 12 cykli (21-dniowych).</li> </ol>	<p>Glofitamab należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji, w tym w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS), zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego dla tego leku.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> <li>5) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</li> <li>6) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> <li>7) oznaczenie stężenia elektrolitów;</li> <li>8) oznaczenie stężenia CRP;</li> <li>9) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> <li>10) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>11) oznaczenie APTT;</li> <li>12) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);</li> <li>13) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> <li>14) oznaczenie stężenia D-dimerów.</li> </ol>
<p><b>5. Kryteria wyłączenia z programu</b></p>	<p><b>6. Modyfikacja dawkowania leków</b></p> <p>Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>O częstotliwości i rodzaju wykonywanych badań przy podejrzeniu i monitorowaniu CRS decyduje lekarz.</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na</li> </ol>		

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</p> <p>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</p> <p>4) rozpoznanie postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML);</p> <p>5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</p> <p>6) okres ciąży lub karmienia piersią;</p> <p>7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich,</p> <p>w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</p>		<p><b>7. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).</p> <p>Badania wykonywane są::</p> <p>a) po 3 cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem</i> lub <i>polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem</i>,</p> <p>b) po 3 cyklach leczenia, po 6 cyklach leczenia i po 12 cyklach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby – w przypadku terapii <i>tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem</i> lub <i>glofitamab w monoterapii</i>.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia, z wyjątkiem oceny po 3 cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>III.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B – TERAPIA CAR-T</b>		
<p>W ramach części III.B. programu lekowego chorym na chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3) akcykabtagentu cyloleucelu albo</li> <li>4) tisagenlecleucelu</li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>6. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) – dotyczy leczenia akcykabtagentem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem, albo</li> <li>b) pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) – dotyczy leczenia wyłącznie akcykabtagentem cyloleucelu;</li> </ol> </li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> </ol>	<p><b>4. Dawkowanie leków</b></p> <p>Schemat dawkowania <u>akcykabtagentu cyloleucelu</u> oraz <u>tisagenlecleucelu</u> zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych substancji czynnych. Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla akcykabtagentu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. Przed podaniem akcykabtagentu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych produktów.</p> <p>Akcykabtagen cyloleucelu lub tisagenlecleucel muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptację MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami</p>	<p><b>4. Badania</b></p> <p><b>4.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>3) ocena funkcji wątroby, tj.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (AST);</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>4) ocena funkcji nerek, tj.: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> </ol> </li> <li>5) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</li> <li>6) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);</li> <li>7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK;</li> <li>8) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;</li> <li>10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> <li>11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</li> <li>12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</li> </ol>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</p> <p>4) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;</p> <p>5) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antracykliny;</p> <p>6) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);</p> <p>7) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</p> <p>8) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</p> <p>9) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.</p>	<p>leczonymi akcykaptagenem cyloleucelu lub tisagenlecleucelem.</p> <p><b>5. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.</p>	<p>13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV).</p> <p><b>4.2. Badania bezpośrednio przed podaniem akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) białka ostrej fazy:</p> <p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny;</p> <p>3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:</p> <p>a) oznaczenie APTT,</p> <p>b) oznaczenie INR,</p> <p>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</p> <p>4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);</p> <p>5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).</p> <p><b>4.3. Badania w dniu następnym po podaniu akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:</p> <p>a) oznaczenie APTT,</p> <p>b) oznaczenie INR,</p> <p>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</p> <p>3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):</p> <p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</p>
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>7. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie akcykaptagenu cyloleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p>		



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>8. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</b></p> <p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;</li> <li>4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;</li> <li>5) aktywna hemoliza;</li> <li>6) aktywna koagulopatia;</li> <li>7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> <li>8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;</li> <li>9) zakażenie HIV;</li> <li>10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C;</li> <li>11) aktywna choroba autoimmunologiczna;</li> <li>12) pierwotny niedobór odporności;</li> <li>13) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia aksykabtagenem cyloleucelu,</li> <li>b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleucelem;</li> </ol> </li> <li>14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).</li> </ol> <p><b>9. Kryteria wyłączenia z programu</b></p>		<p>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).</p> <p><b>5. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;</li> <li>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia CRP,</li> <li>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</li> <li>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</li> <li>d) oznaczenie APTT,</li> <li>e) oznaczenie INR,</li> <li>f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>h) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol>           (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);         </li> <li>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</li> <li>4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</li> <li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</li> <li>7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> <li>8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</li> <li>9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania akcykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.</p>		<p>10) znaczenie stężenia elektrolitów.</p> <p>Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania akcykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>6. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T:</p> <p>1) TK lub NMR lub PET-TK.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p><b>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</b></p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>

#### IV.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)

W ramach części IV.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapię ibrutinibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

#### 4. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;

#### 3. Dawkowanie leku

Zalecana dawka ibrutinibu wynosi 560 mg podawana doustnie 1 raz na dobę.

#### 4. Modyfikacja dawkowania leku

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania

#### 4. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG; 4) nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie; 5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia; 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego; 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń; 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego; 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; 10) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku; 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni ibrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>5. Określenie czasu leczenia w programie</b></p>	<p>dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	<p>3) ocena wydolności nerek: a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, b) oznaczenie wskaźnika eGFR, c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi; 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH); 5) oznaczenie stężenia albumin; 6) oznaczenie czasu protrombinowego (PT); 7) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza; 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HBcAb badanie HBV-DNA; 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA; 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).</p> <p>Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p><b>5. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące: a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>6. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;</li> <li>3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;</li> <li>4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;</li> <li>5) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>2) badania wykonywane co 3 miesiące: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparagianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,</li> <li>b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>6. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.</li> </ol> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p><b>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</b></p> <p>Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>IV.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7) – TERAPIA CAR-T</b>		
<p>W ramach części IV.B. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu, <u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MLC);</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;</li> <li>4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK);</li> <li>5) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia;</li> </ol>	<p><b>3. Dawkowanie leku</b></p> <p>Schemat dawkowania breksukabtagenu autoleucelu zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu. Przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.</p> <p>Breksukabtagen autoleucelu musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptacją MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi breksukabtagenem autoleucelu.</p>	<p><b>4. Badania</b></p> <p><b>4.1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>3) ocena funkcji wątroby, tj.:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>4) ocena funkcji nerek, tj.:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie klirensu kreatyniny;</li> </ol> </li> <li>5) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</li> <li>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</li> </ol> </li> <li>6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);</li> <li>7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK;</li> <li>8) elektrokardiografia (EKG);</li> <li>9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;</li> <li>10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);</li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;</p> <p>7) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji breksukabtagenu autoleucelu.</p>	<p><b>4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego</b></p> <p>Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu.</p>	<p>11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);</p> <p>12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);</p> <p>13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anti-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti HCV).</p>
<p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		
<p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p>		
<p>U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie breksukabtagenu autoleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.</p>		
<p><b>3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu</b></p>		
<p>Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:</p>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li> <li>2) okres ciąży lub karmienia piersią;</li> <li>3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;</li> <li>4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;</li> <li>5) aktywna hemoliza;</li> <li>6) aktywna koagulopatia;</li> <li>7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;</li> </ol>		<p><b>4.2. Badania bezpośrednio przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) białka ostrej fazy: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia CRP,</li> <li>b) oznaczenie stężenia ferrytyny;</li> </ol> </li> <li>3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> <li>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;</li> </ol> </li> <li>4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);</li> <li>5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).</li> </ol> <p><b>4.3. Badania w dniu następnym po podaniu breksukabtagenu autoleucelu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie APTT,</li> <li>b) oznaczenie INR,</li> <li>c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</li> </ol> </li> </ol>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;</p> <p>9) zakażenie HIV;</p> <p>10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;</p> <p>11) aktywna choroba autoimmunologiczna;</p> <p>12) pierwotny niedobór odporności;</p> <p>13) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;</p> <p>14) żywa szczepionka podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej;</p> <p>15) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid i fludarabina;</p> <p>16) nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19;</p> <p>17) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).</p>		<p>d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>e) oznaczenie stężenia D-dimerów;</p> <p>3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):</p> <p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</p> <p>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).</p>
<p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucelu.</p>		<p><b>5. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T:</b></p> <p>1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych;</p> <p>2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:</p> <p>a) oznaczenie stężenia CRP,</p> <p>b) oznaczenie stężenia ferrytyny,</p> <p>c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),</p> <p>d) oznaczenie APTT,</p> <p>e) oznaczenie INR,</p> <p>f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),</p> <p>g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,</p> <p>h) oznaczenie stężenia D-dimerów;</p> <p>(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);</p>

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p>3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;</p> <p>4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);</p> <p>7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;</p> <p>8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;</p> <p>9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;</p> <p>10) oznaczenie stężenia elektrolitów.</p> <p>Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania breksukabtagenu autoleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.</p> <p><b>6. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T:</p> <p>2) TK lub NMR lub PET-TK.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.</p>



ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		<p><b>2. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) całkowita odpowiedź (CR),</li> <li>b) częściowa odpowiedź (PR),</li> <li>c) choroba stabilna (SD),</li> <li>d) brak odpowiedzi (NR),</li> <li>e) progresja choroby (PD),</li> <li>f) przeżycie bez progresji choroby (PFS),</li> <li>g) przeżycie całkowite (OS);</li> </ul> <p>Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku;</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
		3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## 10.4 Opis komparatorów

### 10.4.1 Tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Minjuvi z dnia 24 lipca 2023 r. (*ChPL Minjuvi 2023*). Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z lenalidomidem – opis zamieszczono w rozdziale 10.4.5.2.

Tabela 20. Opis komparatora – tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem.

Opis komparatora- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p><b>Podmiot odpowiedzialny</b> Incyte Biosciences Distribution B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Holandia</p> <p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b> EU/1/21/1570/001</p> <p><b>Daty</b> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2021 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 lipca 2022 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 24 lipca 2023 r.</p> <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna</b> leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne</p> <p><b>Kod ATC</b> L01FX12</p> <p><b>Dostępne preparaty</b> MINJUVI 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

## Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

**Właściwości farmakodynamiczne****Mechanizm działania**

Tafasytamab to przeciwciało monoklonalne o zwiększonym powinowactwie wiązania się z receptorem Fc skierowane przeciwko antygenowi CD19 ulegającemu ekspresji na powierzchni limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B.

Po związaniu się z CD19 tafasytamab wywołuje lizę limfocytów B poprzez:

- zaangażowanie komórek efektorowych układu odpornościowego, takich jak komórki naturalnej cytotoxycyzości, limfocyty T $\gamma$  $\delta$  i fagocyty;
- bezpośrednią indukcję śmierci komórki (apoptozę).

Modyfikacja fragmentu Fc powoduje zwiększenie cytotoxycyzości komórkowej zależnej od przeciwciał i fagocytozy komórek zależnej od przeciwciał.

**Działanie farmakodynamiczne**

U pacjentów z nawrotową albo oporną na leczenie postacią DLBCL tafasytamab powodował obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej. Po ośmiu dniach leczenia w ramach badania L-MIND liczba limfocytów B spadła o 97% w porównaniu z wartością w punkcie początkowym. Maksymalny spadek liczby limfocytów B o około 100% (mediana) uzyskano w ciągu 16 tygodni leczenia. Zmniejszenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej to mierzalne działanie farmakodynamiczne, nie jest ono jednak bezpośrednio skorelowane ze zmniejszeniem liczby limfocytów B w narządach litych ani tkankach objętych nowotworem.

**Właściwości farmakokinetyczne**

Wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację udokumentowano na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

**Wchłanianie**

Na podstawie analizy obejmującej stosowanie tafasytamabu w skojarzeniu z lenalidomidem średnie minimalne stężenie ( $\pm$ odchylenie standardowe) tafasytamabu w surowicy wynosiło 179 ( $\pm$ 53)  $\mu$ g/ml w okresie dożylnego podawania w dawce 12 mg/kg mc. raz w tygodniu (z uwzględnieniem dodatkowej dawki w dniu 4 cyklu 1). W okresie podawania co 14 dni począwszy od cyklu 4 średnie minimalne stężenie w surowicy wynosiło 153 ( $\pm$ 68)  $\mu$ g/ml. Całkowite maksymalne stężenie tafasytamabu w surowicy wynosiło 483 ( $\pm$ 109)  $\mu$ g/ml.

**Dystrybucja**

Całkowita objętość dystrybucji tafasytamabu wynosiła 9,3 l.

**Metabolizm**

Nie scharakteryzowano konkretnego szlaku, na drodze którego tafasytamab jest metabolizowany. Tafasytamab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG i przewiduje się, że będzie on degradowany do niewielkich peptydów i aminokwasów na szlakach katabolicznych w taki sam sposób, jak endogenne IgG.

**Eliminacja**

Klirens tafasytamabu wynosił 0,41 l/dobę, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosił 16,9 dni. Obserwacja długoterminowa wykazała, że klirens tafasytamabu zmniejszał się z upływem czasu, a po dwóch latach wynosił 0,19 l/dobę.

**Szczególne grupy pacjentów**

Wiek, masa ciała, płeć, rozmiar guza, rodzaj choroby, liczba limfocytów B albo całkowita liczba limfocytów, a także stężenia przeciwciał przeciwciałekowych, dehydrogenazy mleczanowej i albuminy w surowicy nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę tafasytamabu. Wpływ rasy i pochodzenia etnicznego na farmakokinetykę tafasytamabu nie jest znany.

- *Zaburzenia czynności nerek:* Skutki zaburzenia czynności nerek nie zostały formalnie zbadane w ramach ukierunkowanych badań klinicznych; nie zaobserwowano jednak żadnych klinicznie znaczących różnic w zakresie farmakokinetyki tafasytamabu w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego (klirens kreatyniny [*creatinine clearance*, CrCl]  $\geq$ 30 i <90 ml/min oszacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta). Skutki ciężkiego zaburzenia czynności nerek i schyłkowej niewydolności nerek (CrCl <30 ml/min) nie są znane.

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Opis komparatora- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem	
Wskazanie	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:</i> Skutki zaburzenia czynności wątroby nie zostały formalnie zbadane w ramach ukierunkowanych badań klinicznych; nie zaobserwowano jednak żadnych klinicznie znaczących różnic w zakresie farmakokinetyki tafasytamabu w przypadku zaburzeń czynności nerek o nasileniu łagodnym (stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq</math> górna granica normy [GGN] oraz aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] &gt; GGN albo stężenie bilirubiny całkowitej wynoszące 1-1,5-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT). Skutki zaburzenia czynności wątroby o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (stężenie bilirubiny całkowitej &gt;1,5-krotność GGN i dowolna aktywność AspAT) nie są znane.</li> </ul> <p>Produkt MINJUWI jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z lenalidomidem, a następnie w monoterapii w leczeniu pacjentów dorosłych z nawrotową albo oporną na leczenie postacią chłoniaka nieziarnicznego rozlanego z dużych komórek B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), którzy nie kwalifikują się do autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (<i>autologous stem cell transplant</i>, ASCT).</p> <p><b>Zalecana premedykacja</b> W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją należy zastosować premedykację na 30 minut do dwóch godzin przed podaniem infuzji tafasytamabu. W przypadku pacjentów, u których podczas pierwszych trzech infuzji nie występowały reakcje związane z infuzją, premedykacja przed podaniem kolejnych infuzji jest nieobowiązkowa. Premedykacja może obejmować leki przeciwgorączkowe (np. paracetamol), antagonistów receptora histaminowego H1 (np. difenhydraminę), antagonistów receptora histaminowego H2 (np. cymetydynę) albo glikokortykosteroidy (np. metyloprednizolon).</p> <p><b>Leczenie reakcji związanych z infuzją</b> W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją (stopnia 2 albo wyższego) należy przerwać podawanie infuzji. Ponadto należy zastosować odpowiednie leczenie objawów. Po ustąpieniu objawów przedmiotowych i podmiotowych albo ich złagodzeniu do stopnia 1 można wznowić podawanie infuzji produktu leczniczego MINJUWI ze zmniejszoną szybkością podawania infuzji (patrz Tabela 1 ChPL). Jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją stopnia 1–3, przed podaniem kolejnych infuzji tafasytamabu należy zastosować premedykację.</p> <p><b>Dawkowanie</b> Zalecana dawka produktu leczniczego MINJUWI to 12 mg na kg masy ciała podawane w infuzji dożylniej według następującego schematu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>cykl 1: infuzja w dniach 1, 4, 8, 15 i 22 cyklu;</li> <li>cykle 2 i 3: infuzja w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego cyklu;</li> <li>od cyklu 4 do momentu wystąpienia progresji choroby: infuzja w dniach 1 i 15 każdego cyklu.</li> </ul> <p>Każdy cykl trwa 28 dni. Ponadto pacjenci powinni samodzielnie przyjmować lenalidomid w kapsułkach w zalecanej dawce początkowej wynoszącej 25 mg w dniach od 1 do 21 każdego cyklu. Dawkę początkową i późniejszy sposób dawkowania można dostosować zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dotyczącą lenalidomidu. <u>PRODUKT LECZNICZY MINJUWI w skojarzeniu z lenalidomidem podaje się przez maksymalnie 12 cykli.</u> Leczenie lenalidomidem należy zakończyć po maksymalnie 12 cyklach leczenia skojarzonego. Pacjenci powinni kontynuować przyjmowanie infuzji produktu leczniczego MINJUWI w monoterapii w dniach 1 i 15 każdego 28-dniowego cyklu do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Modyfikacje dawki W Tabeli 1 ChPL przedstawiono modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Informacje dotyczące modyfikacji dawki lenalidomidu znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Dzieci i młodzież:</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego MINJUWI u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podawania	

## Opis komparatora- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

- Pacjenci w podeszłym wieku Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat).
- Zaburzenia czynności nerek Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi albo umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, które umożliwiałyby sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2 ChPL). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi albo ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, które umożliwiałyby sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania.

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy MINJUVI jest przeznaczony do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

- W przypadku pierwszej infuzji w cyklu 1 szybkość podawania infuzji dożylnej powinna wynosić 70 ml/h przez pierwsze 30 minut. Następnie należy zwiększyć szybkość, aby zakończyć podawanie pierwszej infuzji w czasie 2,5 godziny.
- Wszystkie kolejne infuzje należy podawać w czasie 1,5 godziny do 2 godzin.
- W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zalecane modyfikacje dawki przedstawione w Tabeli 1 ChPL.
- Produktu leczniczego MINJUVI nie wolno podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi przy użyciu tego samego drenu do infuzji.
- Produktu leczniczego MINJUVI nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.

**Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.

**Identyfikowalność**

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

**Reakcje związane z infuzją**

Mogą występować reakcje związane z infuzją, przy czym ich występowanie zgłaszano częściej podczas pierwszej infuzji (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjentów należy uważnie monitorować przez cały czas trwania infuzji. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia w ciągu 24 godzin po podaniu infuzji objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją, w tym gorączki, dreszczy, wysypki albo problemów z oddychaniem, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia. Przed rozpoczęciem podawania infuzji tafasytamabu należy zastosować u pacjentów premedykację. W zależności od stopnia nasilenia reakcji związanej z infuzją należy przerwać albo zakończyć podawanie infuzji tafasytamabu i zastosować odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.2).

**Supresja szpiku kostnego**

Leczenie tafasytamabem może wywołać poważną lub ciężką supresję szpiku kostnego, w tym neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość (patrz punkt 4.8 ChPL). Przez cały czas trwania badania i przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy kontrolować morfologię krwi. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie infuzji tafasytamabu (patrz Tabela 1 ChPL). Informacje dotyczące modyfikacji dawki znajdują się w ChPL dotyczącej lenalidomidu.

**Neutropenia**

W trakcie leczenia tafasytamabem zgłaszano neutropenię, w tym gorączkę neutropeniczną. Należy rozważyć podanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (granulocyte colonystimulating factors, G-CSF), w szczególności u pacjentów z neutropenią stopnia 3 albo 4. Pacjenta należy obserwować pod kątem wszelkich objawów podmiotowych i przedmiotowych rozwoju zakażenia, dokonać ich oceny i zastosować leczenie.

**Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania****Columvi (glofitamab)**

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

**Małopłytkowość**

W trakcie leczenia tafasytamabem zgłaszano trombocytopenię. Należy rozważyć wstrzymanie podawania produktów leczniczych, które mogą powodować zwiększenie ryzyka krwawienia (np. inhibitorów agregacji płytek krwi, leków przeciwzakrzepowych). Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe albo podmiotowe w postaci zasinienia bądź krwawienia.

**Zakażenia**

W trakcie leczenia z zastosowaniem tafasytamabu u pacjentów występowały zakażenia prowadzące do zgonu i poważne zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne. Tafasytamab należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem wyłącznie w przypadku, gdy zakażenie jest odpowiednio leczone i dobrze kontrolowane. Pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie nawracającymi albo przewlekłymi zakażeniami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko zakażenia, w związku z czym należy odpowiednio ich monitorować. Należy zalecić pacjentom, aby w przypadku wystąpienia gorączki albo innych objawów potencjalnego zakażenia, takich jak dreszcze, kaszel albo ból podczas oddawania moczu, natychmiast skontaktowali się z pracownikiem służby zdrowia.

**Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia**

Postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) zgłaszano podczas leczenia skojarzonego z tafasytamabem. Pacjentów należy monitorować w zakresie nowych neurologicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych lub ich nasilenia, które mogą wskazywać na PML. Objawy PML są nieswoiste i mogą się różnić w zależności od zajętego obszaru mózgu. Należą do nich zmieniony stan psychiczny, utrata pamięci, upośledzenie mowy, deficyty ruchowe (niedowład połowiczny lub monopareza), ataksja kończyn, ataksja chodu i objawy dotyczące wzroku, takie jak niedowidzenie połowiczne i podwójne widzenie. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać dalsze podawanie tafasytamabu. Należy rozważyć skierowanie pacjenta do neurologa. Odpowiednie środki diagnostyczne mogą obejmować badanie metodą rezonansu magnetycznego (MR), badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności DNA wirusa JC i powtórne oceny neurologiczne. Jeśli PML zostanie potwierdzona, należy trwale odstawić tafasytamab.

**Zespół rozpadu guza**

Pacjenci z dużą łączną objętością guzów i szybko rosnącymi guzami mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu rozpadu guza. U pacjentów z DLBCL w trakcie leczenia tafasytamabem obserwowano zespół rozpadu guza. Przed rozpoczęciem leczenia tafasytamabem należy podjąć odpowiednie działania/zastosować odpowiednią profilaktykę zgodnie z miejscowymi wytycznymi. W trakcie leczenia tafasytamabem pacjentów należy bardzo dokładnie monitorować pod kątem zespołu rozpadu guza.

**Szczepienia**

Nie badano bezpieczeństwa szczepień szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje po leczeniu tafasytamabem i nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje jednocześnie z leczeniem tafasytamabem.

**Substancja pomocnicza**

Produkt leczniczy zawiera 37,0 mg sodu na 5 fiolek (dawka dla pacjenta o masie ciała 83 kg), co odpowiada 1,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt leczniczy MINJUVI musi być podawany przez fachowy personel medyczny posiadający doświadczenie w leczeniu pacjentów z nowotworami.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

#### 10.4.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie skojarzenie tafasytamab + lenalidomid jest finansowane ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.



## 10.4.2 Polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Polivy z dnia 20 marca 2023 r. (*ChPL Polivy 2023*). Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem – opis zamieszczono w rozdziale 10.4.5.

Tabela 21. Opis komparatora – polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem.

Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1388/001 EU/1/19/1388/002
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2020 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 3 grudnia 2021 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 20 marca 2023 r.
	Grupa farmakoterapeutyczna	leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne
	Kod ATC	L01FX14
	Dostępne preparaty	Polivy 30 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Polivy 140 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.
	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <b>Mechanizm działania</b> Polatuzumab wedotyny jest koniugatem przeciwciała skierowanego przeciwko CD79b i leku antymitotycznego (monometyloaurystatyna E, MMAE). Koniugat ten dostarcza silny lek antymitotyczny preferencyjnie do limfocytów B, powodując śmierć nowotworowych limfocytów B. Cząsteczka polatuzumabu wedotyny składa się z MMAE połączonej kowalencyjnie z humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym immunoglobuliną G1, za pomocą rozszczepialnego łącznika. Przeciwciało monoklonalne wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z CD79b, znajdującym się na powierzchni receptora komórki B. Ekspresja CD79b jest

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

ograniczona do komórek prawidłowych w obrębie linii komórek B (z wyjątkiem komórek plazmatycznych) i złośliwych limfocytów B; jego ekspresja występuje w > 95% chłoniaków rozlanych z dużych komórek B. Po związaniu z CD79b polatuzumab wedotyny jest szybko internalizowany, a łącznik zostaje rozszczepiony przez proteazy lizosomalne, co umożliwia dostarczenie MMAE do wnętrza komórki. MMAE wiążąc się z mikrotubulami powoduje śmierć komórek poprzez zahamowanie ich podziału i indukcję apoptozy.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### Elektrofizjologia serca

W dwóch otwartych badaniach klinicznych z udziałem wcześniej leczonych pacjentów z nowotworami B-komórkowymi polatuzumab wedotyny w dawkach rekomendowanych nie wydłużał w EKG średniego odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Ekspozycja na MMAE skoniugowaną z przeciwciałem (acMMAE) w osoczu zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 2,4 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny. Po pierwszej dawce 1,8 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny, średnie maksymalne stężenie acMMAE (C<sub>max</sub>) wyniosło 803 (± 233) ng/ml, a pole pod krzywą zależności stężenia od czasu liczone od czasu zero do nieskończoności (AUC<sub>inf</sub>), wyniosło 1860 (±966) dobę•ng/ml. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji stwierdzono, że AUC acMMAE w cyklu 3. zwiększyło się o około 30% w porównaniu z AUC w cyklu 1. i osiągnęło ponad 90% AUC w cyklu 6. Końcowy okres półtrwania acMMAE w cyklu 6. wyniósł około 12 dni (95% CI 8,1-19,5 dni). Na podstawie wyników analizy farmakokinetycznej populacji, przewidywane stężenie acMMAE na koniec 6. cyklu stanowi w przybliżeniu 80% wartości teoretycznego stężenia w stanie stacjonarnym.

Ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE, będącą cytotoksycznym składnikiem polatuzumabu wedotyny, zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 0,1 do 2,4 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny. Stężenie MMAE w osoczu zależne było od kinetyki leku, ograniczonej tempem jego pojawiania się w osoczu. Po podaniu pierwszej dawki 1,8 mg/kg mc. polatuzumabu wedotyny C<sub>max</sub> wyniosło 6,82 (± 4,73) ng/ml, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2,5 dnia, a końcowy okres półtrwania około 4 dni. Ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE w osoczu wynosiła < 3% ekspozycji na acMMAE. Analiza farmakokinetyki populacji wskazuje, że ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE w osoczu (AUC) zmniejsza się po wielokrotnym podawaniu leku w odstępach co trzy tygodnie.

Na podstawie symulacji farmakokinetyki populacji, analiza post-hoc przewiduje u pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg, zwiększenie ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE o nie więcej niż 55%.

#### Wchłanianie

Produkt leczniczy Polivy jest podawany w infuzji dożylniej. Nie przeprowadzono badań nad innymi drogami podania leku.

#### Dystrybucja

Oszacowana w populacji objętość dystrybucji acMMAE w kompartmentcie centralnym wyniosła 3,15 l, czyli miała wartość zbliżoną do objętości osocza. W warunkach *in vitro* MMAE wiąże się z białkami osocza ludzkiego w stopniu umiarkowanym (71%-77%). MMAE nie umiejscawia się znacząco w erytrocytach krwi człowieka *in vitro*; stosunek jej zawartości we krwi do zawartości w osoczu wynosi 0,79 do 0,98.

Dane z badań *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem glikoproteiny P (P-gp), ale nie hamuje P-gp w klinicznie istotnych stężeniach.

#### Metabolizm

Należy spodziewać się, że polatuzumab wedotyny jest katabolizowany u pacjentów do małych peptydów, aminokwasów, nieskoniugowanej MMAE i jej katabolitów. Stężenie metabolitów MMAE w osoczu u ludzi nie było mierzone.

Badania *in vitro* wskazują, że MMAE jest substratem dla CYP3A4/5, ale nie indukuje głównych enzymów CYP. MMAE jest słabym, zależnym od czasu, inhibitorem CYP3A4/5, ale nie hamuje konkurencyjnie CYP3A4/5 w klinicznie istotnych stężeniach.

MMAE nie hamuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

#### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Wskazanie	<p><b>Eliminacja</b> Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji stwierdzono, że koniugat (acMMAE) jest wydalany głównie w mechanizmie nieswoistego klirensu liniowego z szybkością 0,9 l/dobę. Badania <i>in vivo</i> prowadzone na szczurach, którym podawano polatuzumab wedotyny (znakowany radioaktywnie na MMAE) wykazują, że większość substancji radioaktywnych jest usuwana z kałem, a mniejsza część – z moczem.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b> Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki polatuzumabu wedotyny u dzieci i młodzieży (w wieku &lt; 18 lat).</p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b> Na podstawie analiz farmakokinetyki populacji pacjentów w wieku 19-89 lat stwierdzono, że wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę acMMAE i nieskoniugowanej MMAE. Nie obserwowano znamiennej różnicy w farmakokinetyce acMMAE i nieskoniugowanej MMAE u pacjentów w wieku &lt; 65 lat (n = 394) i u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (n = 495) na podstawie analizy PK populacji.</p> <p><b>Zaburzenia czynności nerek</b> Na podstawie analiz farmakokinetyki w populacji stwierdzono, że u pacjentów z łagodnymi (CrCL 60-89 ml/min, n=361) lub umiarkowanymi (CrCL 30- 59 ml/min, n=163) zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na acMMAE i ekspozycja na nieskoniugowaną MMAE jest podobna jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCL ≥ 90 ml/min, n=356). Brak wystarczających danych umożliwiających ocenę wpływu ciężkiego zaburzenia nerek (CrCL 15-29 ml/min, n=4) na farmakokinetykę leku. Dane od pacjentów ze schyłkową chorobą nerek i (lub) pacjentów dializowanych nie są dostępne.</p> <p><b>Zaburzenia czynności wątroby</b> Na podstawie analiz farmakokinetyki populacji stwierdzono, że u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (AspaT lub AIAT &gt; 1,0 do 2,5 × GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej &gt; 1,0 do 1,5 × GGN, n=133) ekspozycja na acMMAE jest podobna, natomiast AUC nieskoniugowanej MMAE jest nie więcej niż 40% większe w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (n=737). Brak wystarczających danych, aby ocenić wpływ umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej &gt; 1,5-3 × GGN, n=11) na farmakokinetykę leku. Dane od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub po transplantacji wątroby są ograniczone.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Polivyw skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), którzy nie byli poddani wcześniejszej terapii.</li> <li>• Produkt leczniczy Polivyw skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.</li> </ul>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie</p> <p><b>Chłoniak rozlany z dużych komórek B</b> <i>Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną</i> Zalecana dawka produktu leczniczego Polivy to 1,8 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli. Produkt leczniczy Polivy, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu. W leczeniu skojarzonym z produktem leczniczym Polivy zalecana dawka bendamustyny wynosi 90 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu, a zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu. W związku z ograniczonym doświadczeniem klinicznym, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy w dawce 1,8 mg/kg masy ciała (mc.), którzy otrzymali go w dawce całkowitej &gt; 240 mg, zaleca się, aby nie przekraczała dawki 240 mg na cykl. <i>Pacjenci z chorobą nawrotową lub oporną niepoddani wcześniejszej terapii</i></p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Jeśli pacjent nie otrzymał wcześniejszej premedykacji, przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować u pacjenta premedykację lekiem antyhistaminowym i przeciwgorączkowym.

#### *Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawek leku*

Jeśli planowana dawka produktu leczniczego Polivy zostanie pominięta, należy podać ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie dostosować harmonogram podawania leku w taki sposób, by utrzymać 21-dniowe odstępy pomiędzy dawkami.

#### *Modyfikacje dawki*

Należy zmniejszyć szybkość wlewu lub przerwać wlew produktu leczniczego Polivy, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja związana z infuzją. Podawanie produktu leczniczego Polivy należy natychmiast przerwać i na stałe zakończyć, jeśli u pacjenta wystąpi reakcja zagrażająca życiu.

Istnieją różne możliwości modyfikacji dawki produktu leczniczego Polivy u pacjentów z DLBCL nie poddanych wcześniejszej terapii oraz u pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną.

Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia neuropatii obwodowej (punkt 4.4 ChPL), patrz Tabela 1 w ChPL. Modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia mielosupresji (punkt 4.4 ChPL), patrz Tabela 2 w ChPL. Modyfikacje dawki w przypadku opanowania reakcji związanych z wlewem (ang. *Infusion-Related Reactions*, IRR) (punkt 4.4 ChPL), patrz Tabela 3 w ChPL.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana (patrz punkt 5.2 ChPL).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z kliresem kreatyniny (CrCL)  $\geq 30$  ml/min modyfikacja dawki produktu leczniczego Polivy nie jest wymagana. Z powodu ograniczonych danych nie określono wielkości dawki zalecanej u pacjentów z CrCL  $< 30$  ml/min.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Polivy u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż  $1,5 \times$  wartość górnej granicy normy (GGN)].

Nie jest wymagana modyfikacja dawki początkowej produktu leczniczego Polivy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby [stężenie bilirubiny większe niż GGN ale nie większe niż  $1,5 \times$  GGN lub aktywność aminotransferazy asparaginowej (AspAT) większa niż GGN].

AspAT lub aminotransferazy alaninowej (AlAT)  $> 1,0$  do  $2,5 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej  $> 1,0$  do  $1,5 \times$  GGN], nastąpiło zwiększenie ekspozycji na nieskoniugowaną MMAE o nie więcej niż 40%, co nie zostało uznane za istotne klinicznie.

##### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku. Brak dostępnych danych.

#### *Sposób podawania*

Produkt leczniczy Polivy jest przeznaczony do podawania dożylnego.

Dawkę początkową produktu leczniczego Polivy należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 90 minut. W trakcie wlewu i przez co najmniej 90 minut po zakończeniu podawania dawki początkowej, pacjentów należy monitorować pod kątem reakcji związanych z infuzją i (lub) reakcji nadwrażliwości.

Jeśli wcześniejsza infuzja była dobrze tolerowana, kolejną dawkę produktu leczniczego Polivy można podać we wlewie trwającym 30 minut, a pacjentów należy monitorować w trakcie wlewu i przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wlewu.

## Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Przeciwwskazania	<p>Produkt leczniczy Polivy musi być rozpuszczony i rozcieńczony przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Powinien być podawany w infuzji dożylniej przez oddzielną linię infuzyjną wyposażoną w jałowy, niepirogenny, wbudowany lub dołączany filtr o niskim stopniu wiązania z białkami (o średnicy porów 0,2 lub 0,22 mikrometra) i cewnik. Produktu leczniczego Polivy nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie. Instrukcje dotyczące rekonstytucji (rozpuszczania) i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <p><i>Środki ostrożności, które należy zastosować przed przygotowaniem produktu leczniczego do wlewu i jego podaniem</i></p> <p>Produkt leczniczy Polivy zawiera składnik cytotoksyczny, który jest kowalencyjnie połączony z przeciwciałem monoklonalnym. Należy przestrzegać odpowiednich procedur dotyczących prawidłowego postępowania z produktem leczniczym i jego usuwania (patrz punkt 6.6 ChPL).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Aktywne, poważne zakażenie (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b> W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Mielosupresja</b> U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie poważnej i ciężkiej neutropenii oraz gorączki neutropenicznej. W programie badań klinicznych wymagane było profilaktyczne podanie czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) i dlatego należy je rozważyć. Po podaniu produktu leczniczego Polivy może również wystąpić małopłytkowość lub niedokrwistość w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Przed każdym podaniem produktu leczniczego Polivy należy monitorować wyniki pełnej morfologii krwi. U pacjentów z neutropenią i (lub) małopłytkowością stopnia 3 lub stopnia 4 należy rozważyć częstsze monitorowanie parametrów laboratoryjnych i (lub) opóźnienie lub zakończenie podawania produktu leczniczego Polivy (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><b>Neuropatia obwodowa (PN)</b> U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy już w pierwszym cyklu leczenia zgłaszano występowanie neuropatii obwodowej (PN) i ryzyko to wzrasta z podaniem kolejnych dawek. U pacjentów, u których wcześniej wystąpiła PN, może nastąpić pogorszenie tego stanu. PN zgłaszana w związku z leczeniem produktem leczniczym Polivy to głównie PN czuciowa. Zgłaszano również występowanie PN ruchowej i czuciowo-ruchowej. Należy monitorować pacjentów pod kątem takich objawów PN jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, upośledzenie czucia, ból neuropatyczny, uczucie pieczenia, osłabienie mięśni lub zaburzenia chodu. U pacjentów, u których PN wystąpi po raz pierwszy lub dojdzie do nasilenia istniejącej PN, może być konieczne opóźnienie podania produktu leczniczego Polivy, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Polivy (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><b>Zakażenia</b> U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy zgłaszano występowanie ciężkich, zagrażających życiu lub śmiertelnych zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, takich jak zapalenie płuc (w tym wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> i inne grzyby), bakteriami, posocznica, zakażenie wirusem opryszczki i cytomegalowirusem (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki reaktywacji infekcji latentnych. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów infekcji bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, a w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych powinni zgłosić się do lekarza w celu uzyskania pomocy medycznej. Należy rozważyć profilaktykę przeciwinfekcyjną przez cały okres stosowania produktu leczniczego Polivy. Produkt leczniczy Polivy nie powinien być stosowany w przypadku obecności aktywnego, poważnego zakażenia. U pacjentów z ciężkimi zakażeniami należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Polivy i jakąkolwiek jednocześnie stosowaną chemioterapię.</p> <p><b>Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)</b> Działanie produktu leczniczego Polivy nie było oceniane u pacjentów zarażonych HIV. Interakcje z inhibitorami CYP3A patrz punkt 4.5 ChPL.</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

**Immunizacja**

Żywe lub żywe-atenuowane szczepionki nie powinny być podawane w czasie leczenia. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali żywe szczepionki.

**Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)**

U pacjentów otrzymujących leczenie produktem leczniczym Polivy zgłaszano występowanie PML (patrz punkt 4.8 ChPL). Należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem sugerujących PML nowych lub pogarszających się objawów neurologicznych, zmian w stanie poznawczym lub zachowaniu. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Polivy i jakiegokolwiek jednocześnie stosowanej chemioterapii, a w przypadku potwierdzenia tego rozpoznania należy zakończyć leczenie.

**Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)**

U pacjentów z dużą masą guza lub guzem o szybkiej proliferacji ryzyko wystąpienia TLS jest zwiększone. Przed zastosowaniem produktu leczniczego Polivy należy zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami wdrożyć odpowiednie działania i (lub) profilaktykę. Podczas leczenia produktem leczniczym Polivy należy ściśle monitorować pacjentów pod kątem TLS.

**Reakcje związane z wlewem (IRR)**

Produkt leczniczy Polivy może powodować IRR, w tym także ciężkie. Opóźnione IRR stwierdzano nawet po 24 godzinach po podaniu produktu leczniczego Polivy. Przed podaniem produktu leczniczego Polivy należy zastosować lek przeciwhistaminowy i lek przeciwgorączkowy, a przez cały okres trwania wlewu należy dokładnie monitorować pacjentów. W przypadku wystąpienia IRR należy przerwać wlew i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.2 ChPL).

**Toksyczny wpływ na zarodek i płód**

Na podstawie mechanizmu działania i wyników badań nieklinicznych można stwierdzić, że produkt leczniczy Polivy stosowany u kobiet w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód (patrz punkt 5.3 ChPL). W związku z tym należy poinformować kobiety w ciąży o ryzyku dla płodu.

Pacjentki w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Polivy i przez co najmniej 9 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6 ChPL). Mężczyźni, których partnerki są kobietami w wieku rozrodczym, powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Polivy i przez co najmniej 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6 ChPL).

**Płodność**

W badaniach przedklinicznych polatuzumab wedotyny wykazywał toksyczny wpływ na jądra i może zaburzać funkcje reprodukcyjne i płodność u mężczyzn (patrz punkt 5.3 ChPL). Dlatego mężczyznom leczonym produktem leczniczym Polivy zaleca się posiadanie zebranych przed leczeniem zakonserwowanych próbek nasienia (patrz punkt 4.6 ChPL).

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Spośród 435 pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z R-CHP w badaniu GO399942, 227 (52,2%) było w wieku  $\geq 65$  lat. U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 39,2% oraz 28,4% u pacjentów w wieku  $< 65$  lat. Podobną częstość występowania ciężkich działań niepożądanych obserwowano u pacjentów w podeszłym wieku w grupie otrzymującej R-CHOP.

Spośród 151 pacjentów z leczonym wcześniej chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B leczonych produktem leczniczym Polivy w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) w badaniu GO29365, w wieku  $\geq 65$  lat było 103 pacjentów (68%). U pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat ciężkie działania niepożądane występowały z podobną częstością (55%) jak u pacjentów w wieku  $< 65$  lat (56%). Do badań klinicznych z produktem leczniczym Polivy nie włączono wystarczającej liczby pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat, aby można było ocenić czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi w grupie młodszych pacjentów.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji</b></p>	<p><b>Toksyczny wpływ na wątrobę</b>          U pacjentów leczonych produktem leczniczym Polivy występowały ciężkie przypadki toksycznych działań na wątrobę, odpowiadające uszkodzeniu komórek wątrobowych, w tym zwiększeniu aktywności aminotransferaz i (lub) stężenia bilirubiny (patrz punkt 4.8 ChPL). Współwystępująca choroba wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i jednocześnie stosowane produkty lecznicze mogą zwiększać to ryzyko. Należy monitorować aktywność enzymów wątrobowych i stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><b>Substancje pomocnicze</b>          Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Produkt leczniczy Polivy musi być podawany wyłącznie pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu pacjentów z chorobami nowotworowymi.</p>
--	--

### 10.4.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie skojarzenie polatuzumab wedotyny + bendamustyna + rytuksymab jest finansowane ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### 10.4.3 Terapia CAR-T tisagenlecleucel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kymriah z dnia 26 kwietnia 2024 r. (*ChPL Kymriah 2024*).

Tabela 22. Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel.

Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p><b>Podmiot odpowiedzialny</b></p> <p>Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia</p>
	<p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p>EU/1/18/1297/001</p>
<b>Daty</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 26 kwietnia 2024 r.</p>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Kod ATC</b>	L01XL04
<b>Dostępne preparaty</b>	Kymriah $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ komórek, dyspersja do infuzji
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b> <b>Mechanizm działania</b></p> <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. 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>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

**Właściwości farmakokinetyczne**

Po infuzji produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z nawracającą/oporną na leczenie ALL z komórek B, nawracającym/opornym na leczenie DLBCL oraz nawracającym/opornym na leczenie FL zazwyczaj początkowo następowało szybkie rozprzestrzenianie się tisagenlecleucelu, a następnie wolniejszy spadek stężenia opisany funkcją dwuwykładniczą. Wskaźniki ekspozycji *in vivo* ( $AUC_{0-28d}$  i  $C_{max}$ ) wiązały się z dużą zmiennością międzypersonalną we wszystkich wskazaniach.

Kinetyka komórek u dorosłych pacjentów z DLBCL: Podsumowanie parametrów kinetyki komórek tisagenlecleucelu u pacjentów z DLBCL przedstawiono w Tabeli 10 w ChPL.

**Biodystrybucja**

U dorosłych pacjentów z DLBCL (badanie C2201) tisagenlecleucel był wykrywany przez okres do 3 lat we krwi obwodowej i do 9. miesiąca w szpiku kostnym u pacjentów z odpowiedzią całkowitą. W dniu 28. stężenie tisagenlecleucelu w szpiku kostnym wynosiło blisko 70% stężenia obecnego we krwi, a w miesiącu 3. wynosiło ono 50% zarówno u pacjentów z odpowiedzią, jak i bez odpowiedzi na leczenie.

**Eliminacja**

Profil eliminacji produktu leczniczego Kymriah obejmuje zmniejszenie jego ilości według funkcji dwuwykładniczej we krwi obwodowej i w szpiku kostnym.

**Liniowość lub nieliniowość**

Nie ma widocznego związku pomiędzy dawką a  $AUC_{0-28d}$  i  $C_{max}$ .

**Szczególne populacje pacjentów**

- *Pacjenci w podeszłym wieku:* Wykres rozproszenia parametrów kinetyki komórek w zależności od wieku (22 do 76 lat u pacjentów z DLBCL i 29 do 73 lat u pacjentów z FL) nie wykazał występowania istotnego związku pomiędzy parametrami kinetyki komórek ( $AUC_{0-28d}$  i  $C_{max}$ ) a wiekiem.
- *Płeć:* Nie wskazywano na płeć jako istotną cechę wpływającą na ekspansję tisagenlecleucelu u pacjentów z ALL z komórek B, u pacjentów z DLBCL i u pacjentów z FL. W badaniach B2202 43% kobiet i 57% mężczyzn otrzymało produkt Kymriah, w badaniu C2201 38% kobiet i 62% mężczyzn otrzymało produkt Kymriah, a w badaniu E2202 34% kobiet i 66% mężczyzn otrzymało produkt Kymriah. Ponadto, w badaniu E2202 wykazano, że średnie geometryczne parametrów ekspozycji ( $C_{max}$  i  $AUC_{0-28d}$ ) były odpowiednio o 111% i 106% większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednak interpretacja rozprzestrzeniania się tisagenlecleucelu w zależności od płci jest trudna z uwagi na nakładające się zakresy wartości i dużą zmienność międzypersonalną.
- *Rasa/grupa etniczna:* Istnieją ograniczone dowody na to, że przynależność rasowa/etniczna wpływa na ekspansję produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych pacjentów z ALL, DLBCL i FL. W badaniu B2202 uczestniczyło 73,4% pacjentów rasy kaukaskiej, 12,7% pacjentów rasy azjatyckiej i 13,9% pacjentów z innych grup etnicznych. W badaniu C2201 uczestniczyło 85% pacjentów rasy kaukaskiej, 9% pacjentów rasy azjatyckiej, 4% pacjentów rasy czarnej lub afroamerykańskiej oraz trzech pacjentów (3%) o nieznanym przynależności rasowej. W badaniu E2202 uczestniczyło 75% pacjentów rasy kaukaskiej, 13% pacjentów rasy azjatyckiej, 1% pacjentów rasy czarnej lub afroamerykańskiej i 10% pacjentów o nieznanym przynależności rasowej.
- *Masa ciała:* U pacjentów z ALL, DLBCL i FL w zakresie masy ciała (ALL: od 14,4 do 137kg; DLBCL: od 38,4 do 186,7 kg; FL: od 44,3 do 127,7 kg) wykres rozproszenia przedstawiający parametry kinetyki komórek oznaczane metodą qPCR w zależności od masy ciała nie ujawnił wyraźnego związku pomiędzy parametrami kinetyki komórek a masą ciała.
- *Wcześniejsza transplantacja:* Wcześniejsza transplantacja nie miała wpływu na ekspansję/utrzymywanie się produktu leczniczego Kymriah u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B, u dorosłych pacjentów z DLBCL lub u dorosłych pacjentów z FL.

## Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

Wskazanie	<p>Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL), po dwóch lub większej liczbie linii leczenia systemowego.</li> <li>• Dorosłych pacjentów z chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i>, FL) po dwóch lub większej liczbie linii leczenia.</li> </ul> <p>W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) przed rozpoczęciem infuzji należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu 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.</p> <p>Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego (patrz punkt 4.4).</p> <p>Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne limfocyty T CAR+ w postaci dyspersji do infuzji w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych.</p> <p><b>Dawka stosowana u dorosłych pacjentów z DLBCL i FL:</b> Dawka mieści się w zakresie od 0,6 do <math>6 \times 10^8</math> żywotnych CAR-dodatnich limfocytów T (nie w oparciu o masę ciała).</p> <p>Dodatkowe informacje o dawkowaniu podano w załączonej dokumentacji serii.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p><b>Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna) (kondycjonowanie)</b></p> <p>Przed rozpoczęciem schematu leczenia limfodeplecyjnego należy koniecznie potwierdzić dostępność produktu leczniczego Kymriah. Dla wskazań ALL z komórek B i DLBCL zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 14 dni od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej. W przypadku FL, zaleca się, by infuzję produktu Kymriah wykonywać po 2 do 6 dniach od ukończenia chemioterapii limfodeplecyjnej.</p> <p>Chemioterapię limfodeplecyjną można pominąć, jeśli u pacjenta występuje istotna cytopenia, np. liczba białych krwinek (WBC) wynosi <math>\leq 1\ 000</math> komórek/<math>\mu\text{l}</math> w okresie jednego tygodnia poprzedzającego infuzję.</p> <p>Jeśli pomiędzy ukończeniem chemioterapii limfodeplecyjnej a infuzją upłyną ponad 4 tygodnie, a liczba WBC wynosi <math>&gt;1\ 000</math> krwinek/<math>\mu\text{l}</math>, wówczas należy ponowić chemioterapię limfodeplecyjną u pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Kymriah.</p> <p><b>DLBCL i FL:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecany schemat chemioterapii limfodeplecyjnej to: fludarabina (<math>25\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie na dobę przez 3 dni) i cyklofosfamid (<math>250\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie przez 3 dni począwszy od pierwszej dawki fludarabiny).</li> <li>• 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 (<math>90\ \text{mg}/\text{m}^2</math> pc. dożylnie na dobę przez 2 dni).</li> </ul> <p><b>Premedykacja</b></p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

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 (patrz punkt 4.4 ChPL).

#### Ocena kliniczna przed infuzją

Leczenie produktem Kymriah należy opóźnić w niektórych grupach pacjentów podlegających ryzyku (patrz punkt 4.4 ChPL).

Monitorowanie pacjenta po infuzji

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

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

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

#### Szczególne populacje pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

- *ALL z komórek B:* Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Kymriah w tej populacji pacjentów nie zostały ustalone.
- *DLBCL i FL:* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

*Pacjenci seropozytywni z zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV):* Brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu leczniczego Kymriah dla pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HIV, czynnego zakażenia wirusem HBV lub czynnego zakażenia wirusem HCV. Materiał pobrany podczas leukaferazy pochodzący od tych pacjentów nie będzie przyjmowany do wytworzenia produktu Kymriah. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu musi być wykonane badanie przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

*Dzieci i młodzież*

- *ALL z komórek B:* Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u dzieci w wieku poniżej 3 lat jest ograniczone. Aktualne dane dla tej grupy wiekowej przedstawiono w punkcie 4.8 i 5.1 ChPL.
- *DLBCL:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 ChPL, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.
- *FL:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

#### Przygotowanie do infuzji

Produkt leczniczy Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do użytku autologicznego. Przed podaniem produktu należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na workach infuzyjnych produktu Kymriah oraz w załączonych dokumentach. Całkowita liczba przeznaczonych do podania worków infuzyjnych musi zostać także sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w dokumentacji serii (patrz punkt 4.4 ChPL).

## Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

Przeciwwskazania	<p>Należy skoordynować czas rozmrożenia produktu Kymriah z czasem podania infuzji (patrz punkt 6.6 ChPL).</p> <p><b>Podawanie</b> Produkt leczniczy Kymriah należy podawać w infuzji dożylną przez rurkę do podawania dożylnego niezawierającą lateksu, bez filtra usuwającego leukocyty, z szybkością około 10 do 20 ml na minutę, przepływem grawitacyjnym. Jeśli objętość produktu leczniczego Kymriah do podania wynosi <math>\leq 20</math> ml, można zastosować wstrzyknięcie dożylne jako alternatywną metodę podania. Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Kymriah, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Należy uwzględnić przeciwwskazania do podania chemioterapii limfodeplecyjnej.</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność:</b> Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu leczniczego.</p> <p><b>Zastosowanie autologiczne:</b> Produkt Kymriah jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy podawać go innym pacjentom. Produktu Kymriah nie należy podawać, jeśli informacje na etykiecie produktu oraz w dokumentacji serii nie odpowiadają tożsamości pacjenta.</p> <p><b>Przyczyny opóźnienia leczenia:</b> Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem tisagenlecleucelem, infuzję należy wstrzymać do ustąpienia każdego z następujących stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieustępujące ciężkie działania niepożądane (zwłaszcza działania dotyczące płuc, serca lub hipotensja) na wcześniejsze chemioterapie.</li> <li>• Czynne, nieopanowane zakażenie.</li> <li>• Czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft-versus-host disease</i>, GVHD).</li> <li>• Istotne klinicznie pogorszenie obciążenia białaczką lub szybka progresja chłoniaka po chemioterapii limfodeplecyjnej.</li> </ul> <p><b>Transmisja czynnika zakaźnego:</b> Choć produkt Kymriah jest badany pod kątem jałowości i obecności mikoplazmy, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt Kymriah muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.</p> <p><b>Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek:</b> Pacjenci leczeni produktem Kymriah nie mogą zostawać dawcami krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych. Informację tę zawarto w karcie ostrzegawczej pacjenta, którą należy wydać pacjentowi po zakończeniu leczenia.</p> <p><b>Czynna białaczka lub chłoniak w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN):</b> Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów z czynną białaczką w OUN i czynnym chłoniakiem w OUN. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie został ustalony w tych populacjach.</p> <p><b>Zespół uwalniania cytokin:</b> Po infuzji produktu Kymriah często obserwowano zespół uwalniania cytokin, w tym zdarzenia prowadzące do zgonu lub zagrażające życiu (patrz punkt 4.8 ChPL). W niemal wszystkich przypadkach rozwój zespołu uwalniania cytokin nastąpił w okresie od 1 do 10 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah u dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych z ALL z komórek B, w okresie od 1 do 9 dni (mediana początku zdarzenia: 3 dni) po infuzji produktu leczniczego Kymriah u dorosłych pacjentów z DLBCL oraz w okresie od 1 do 14 dni (mediana początku zdarzenia: 4 dni) po infuzji produktu</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

leczniczego Kymriah u dorosłych pacjentów z FL. Mediana czasu do ustąpienia zespołu uwalniania cytokin wyniosła 8 dni u pacjentów z ALL z komórek B, 7 dni u pacjentów z DLBCL i 4 dni u pacjentów z FL.

Objawami zespołu uwalniania cytokin mogą być: wysoka gorączka, dreszcze, ból mięśni, ból stawów, nudności, wymioty, biegunka, obfite pocenie się, wysypka, brak łaknienia, uczucie zmęczenia, ból głowy, hipotensja, duszność, przyspieszony oddech, niedotlenienie narządów i tkanek oraz tachykardia. Mogą również wystąpić zaburzenia czynności narządów, w tym niewydolność serca, niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby z towarzyszącą mu zwiększoną aktywnością aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej. W niektórych przypadkach w kontekście zespołu uwalniania cytokin może wystąpić zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation*, DIC) z niskim stężeniem fibrynogenu, zespół przesiąkania włośniczek (ang. *capillary leak syndrome*, CLS) zespół aktywacji makrofaga (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS) i zespół hemofagocytarny (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH). Należy bardzo dokładnie monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów tych zdarzeń, z uwzględnieniem gorączki. Czynniki ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z ALL z komórek B to: duża liczba komórek nowotworowych (*tumour burden*) przed podaniem leku, niekontrolowana lub wzrastająca liczba komórek nowotworowych (*tumour burden*) po chemioterapii limfodeplecyjnej, czynne zakażenie i wczesne wystąpienie gorączki lub zespół uwalniania cytokin po infuzji produktu leczniczego Kymriah. Zidentyfikowanym czynnikiem ryzyka ciężkiego zespołu uwalniania cytokin u dorosłych pacjentów z DLBCL jest duże obciążenie nowotworem (*tumour burden*) przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Przed podaniem produktu leczniczego Kymriah dzieciom i młodzieży oraz młodym dorosłym pacjentom z ALL z komórek B, należy podjąć wysiłki, by zmniejszyć i kontrolować liczbę komórek nowotworowych u pacjenta. We wszystkich wskazaniach należy zapewnić pacjentom odpowiednią profilaktykę i leczenie zakażeń oraz upewnić się, że doszło do pełnego ustąpienia istniejących zakażeń. Zakażenia mogą również wystąpić podczas zespołu uwalniania cytokin i mogą one zwiększać ryzyko zgonu.

**Postępowanie w zespole uwalniania cytokin związanym ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah:** Postępowanie z zespołem uwalniania cytokin powinno zależeć wyłącznie od objawów klinicznych występujących u pacjenta i opierać się na algorytmie postępowania w zespole uwalniania cytokin przedstawionym w Tabeli 1. Terapię opartą na lekach anty-IL-6, takich jak tocilizumab podaje się w zespole uwalniania cytokin o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występującym w związku z produktem leczniczym Kymriah. Jedna dawka tocilizumabu na pacjenta musi znajdować się w ośrodku oraz być dostępna do podania przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Ośrodek prowadzący leczenie powinien 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, ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do odpowiednich alternatywnych środków leczenia CRS innych niż tocilizumab. Kortykosteroidy mogą być podawane w nagłych, zagrażających życiu przypadkach. Tisagenlecleucel nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje się po podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów. Postępowanie z pacjentami, u których występują medycznie istotne zaburzenia czynności serca powinno opierać się na standardach leczenia w intensywnej opiece medycznej i należy rozważyć wykonanie takich badań, jak echokardiografia. W leczeniu zespołu uwalniania cytokin związanego ze stosowaniem produktu Kymriah nie zaleca się podawania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor*, TNF). Można wdrożyć alternatywne strategie postępowania z zespołem uwalniania cytokin w oparciu o odpowiednie wytyczne obowiązujące w danej instytucji lub wytyczne przedstawione w pracach naukowych.

**Neurologiczne działania niepożądane:** Podczas stosowania produktu leczniczego Kymriah często występują zdarzenia neurologiczne, szczególnie encefalopatia, stany splątania lub stan majaczeniowy i mogą one być ciężkie lub zagrażać życiu (patrz punkt 4.8 ChPL). Inne objawy to: obniżony poziom świadomości, napady drgawkowe, afazja i zaburzenia mowy. Większość zdarzeń neurologicznych występowała w ciągu 8 tygodni po infuzji produktu leczniczego Kymriah i były one przemijające. Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń neurologicznych w dowolnym momencie po infuzji produktu leczniczego Kymriah wyniosła 9 dni w ALL z komórek B, 6 dni w DLBCL i 9 dni w FL. Mediana czasu do ustąpienia zdarzeń wyniosła 7 dni w ALL z komórek B, 13 dni w DLBCL i 2 dni w FL. Zdarzenia neurologiczne mogą wystąpić jednocześnie z zespołem uwalniania cytokin, po ustąpieniu zespołu uwalniania cytokin lub przy braku zespołu uwalniania cytokin.

## Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

Należy monitorować pacjentów pod kątem zdarzeń neurologicznych. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy wykonać badania diagnostyczne i wdrożyć odpowiednie postępowanie w zależności od stwierdzonej patofizjologii oraz zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami leczenia.

**Zakażenia i gorączka neutropeniczna:** Pacjenci z czynnym, nieopanowanym zakażeniem nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Kymriah do czasu ustąpienia zakażenia. Przed wykonaniem infuzji produktu leczniczego Kymriah profilaktyka infekcji powinna być zgodna ze standardowymi wytycznymi, w zależności od stopnia uprzedniej immunosupresji. Po infuzji produktu Kymriah u pacjentów często występowały poważne zakażenia, w niektórych przypadkach o późnym początku, w tym zakażenia zagrażające życiu i zakażenia prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 chPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz wdrożyć odpowiednie leczenie. Stosownie do sytuacji należy profilaktycznie podać antybiotyki i wykonać badania przed leczeniem i podczas leczenia produktem Kymriah. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i leczenie współistniejącego zespołu uwalniania cytokin. U pacjentów, u których wystąpiły neurologiczne zdarzenia niepożądane należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zakażeń oportunistycznych ośrodkowego układu nerwowego i należy przeprowadzić odpowiednie badania diagnostyczne. Po infuzji produktu leczniczego Kymriah często obserwowano także gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8 ChPL), która może współwystępować z zespołem uwalniania cytokin. W przypadku gorączki neutropenicznej należy dokonać oceny zakażenia i wdrożyć odpowiednie leczenie przez podanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów i innego leczenia podtrzymującego, w zależności od wskazań medycznych. U pacjentów, którzy po leczeniu produktem Kymriah uzyskują całkowitą remisję, małe stężenie immunoglobulin będące wynikiem leczenia może zwiększyć ryzyko zakażeń. Należy reagować na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych dotyczących danego postępowania.

**Długotrwałe cytopenie:** U pacjentów przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu leczniczego Kymriah mogą utrzymywać się cytopenie, które należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi. U większości pacjentów, u których cytopenie występowały w 28. dniu po leczeniu produktem Kymriah, ich nasilenie zmniejszyło się do stopnia 2. lub mniejszego w ciągu trzech miesięcy po leczeniu u dzieci i młodzieży z ALL i DLBCL oraz w ciągu sześciu miesięcy u pacjentów z FL. Długotrwała neutropenia wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia. Czynniki wzrostu szpiku, szczególnie czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) mają potencjał do nasilania objawów zespołu uwalniania cytokin i ich stosowanie nie jest zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po infuzji produktu Kymriah lub do czasu ustąpienia zespołu uwalniania cytokin.

**Wtórne nowotwory złośliwe:** U pacjentów leczonych produktem Kymriah mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe lub może wystąpić nawrót choroby nowotworowej. Pacjenci powinni być do końca życia monitorowani pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnego nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z wytwórcą leku, aby uzyskać instrukcje dotyczące pobrania od pacjenta próbek do badań.

**Hipogammaglobulinemia:** U pacjentów po infuzji produktu Kymriah może wystąpić hipogammaglobulinemia i agammaglobulinemia. Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Kymriah. U pacjentów z małym stężeniem immunoglobulin, należy zastosować środki wyprzedzające, takie jak środki ostrożności dotyczące zakażeń, profilaktyka antybiotykowa i leczenie substytucyjne immunoglobulinami, w zależności od wieku pacjenta i standardowych wytycznych postępowania.

**Zespół rozpadu guza (ang. *Tumour lysis syndrome, TLS*):** Sporadycznie obserwowano TLS, którego nasilenie może być ciężkie. Aby zminimalizować ryzyko TLS pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą liczbą komórek nowotworowych powinni otrzymać allopurynol lub alternatywną profilaktykę przed infuzją produktu leczniczego Kymriah. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS i wdrożyć odpowiednie leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

**Jednocześnie występująca choroba:** Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN w wywiadzie lub nieodpowiednią czynnością nerek, wątroby lub serca w wywiadzie byli wykluczeni z badań klinicznych. Ci pacjenci są prawdopodobnie bardziej podatni na następstwa opisanych niżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi.

## Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel

**Wcześniejsze przeszczepienie komórek macierzystych:** Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Kymriah w ciągu 4 miesięcy od przyjęcia allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant*, SCT) z uwagi na potencjalne ryzyko nasilenia GVHD przez produkt leczniczy Kymriah. Leukaferezę w celu wytworzenia produktu leczniczego Kymriah należy wykonać co najmniej 12 tygodni po allogenicznym SCT.

**Badania serologiczne:** Obecnie brak jest doświadczenia z wytwarzaniem produktu Kymriah z materiału pobranego od pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność HBV, HCV i HIV. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu konieczne jest wykonanie badań przesiewowych w kierunku HBV, HCV i HIV, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko limfocytom B może nastąpić reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV) i może ona spowodować piorunujące zapalenie wątroby, niewydolność wątroby i zgon.

**Wcześniejsze leczenie lekami anti-CD19:** Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Kymriah u pacjentów wcześniej narażonych na terapię skierowaną przeciwko CD19 jest ograniczone. Obserwowano aktywność tisagenlecleucelu, jednak obecnie dane są zbyt ograniczone, aby dokonać odpowiedniej oceny stosunku korzyści do ryzyka u tych pacjentów. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kymriah, jeśli u pacjenta doszło do nawrotu białaczki CD19-ujemnej po wcześniejszej terapii anti-CD19.

**Wpływ na wyniki badań wirusologicznych:** Ze względu na ograniczony i krótki czas trwania identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym użytym do wytworzenia produktu leczniczego Kymriah a HIV, niektóre testy oparte na wykrywaniu kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid tests*, NAT) HIV dostępne w obrocie mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

**Reakcje nadwrażliwości:** Ze względu na obecność dimetylosulfotlenku (DMSO) i dekstranu 40 w produkcie Kymriah mogą wystąpić poważne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja. Należy uważnie obserwować wszystkich pacjentów w czasie infuzji.

**Obserwacja długoterminowa:** Oczekuje się, że pacjenci dołączą do rejestru, co pozwoli lepiej poznać bezpieczeństwo i skuteczność długoterminowego stosowania produktu Kymriah.

**Zawartość sodu i potasu:** Produkt leczniczy zawiera od 24,3 do 121,5 mg sodu na dawkę, co odpowiada od 1 do 6% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Produkt leczniczy Kymriah musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym. Terapię należy rozpocząć pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonego w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowaniu z pacjentami leczonymi takim produktem.

W związku z możliwością wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS) przed rozpoczęciem infuzji należy przygotować co najmniej jedną dawkę tocilizumabu oraz sprzęt ratunkowy. Ośrodek prowadzący leczenie musi mieć możliwość uzyskania dostępu 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.

Wytworzenie i przekazanie produktu leczniczego Kymriah zazwyczaj trwa około 3-4 tygodni.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

### 10.4.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie terapia CAR-T tisagenlecleucel jest finansowana ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## 10.4.4 Terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Yescarta z dnia 14 grudnia 2023 r. (*ChPL Yescarta 2023*).

Tabela 23. Opis komparatora – terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel.

Opis komparatora – terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p><b>Podmiot odpowiedzialny</b></p> <p>Kite Pharma EU B.V. Tufsteen 1 2132 NT Hoofddorp Holandia</p>
	<p><b>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu</b></p> <p>EU/1/18/1299/001</p>
<b>Daty</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2023 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 14 grudnia 2023 r.</p>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe
<b>Kod ATC</b>	L01XL03
<b>Dostępne preparaty</b>	Yescarta 0,4 – $2 \times 10^8$ komórek dyspersja do infuzji
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>
	<b>Mechanizm działania</b>
	<b>Działanie farmakodynamiczne</b>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



### Opis komparatora – terapia CAR-T akcykabtagen cyloleucel

Odpowiedź farmakodynamiczną oceniano po infuzji produktu Yescarta, mierząc przejściowy wzrost stężenia cytokin, chemokin i innych cząsteczek we krwi w odstępach 4-tygodniowych. Analizowano stężenie cytokin i chemokin, takich jak IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  i IL2R $\alpha$ . Maksymalny wzrost stężeń był obserwowany w okresie pierwszych 14 dni po infuzji, a stężenia z reguły powracały do wartości wyjściowych w ciągu 28 dni.

Analizy przeprowadzone w celu ustalenia związków między stężeniami cytokin a występowaniem CRS lub zdarzeń neurologicznych wykazały, że z występowaniem zdarzeń neurologicznych oraz CRS stopnia 3. lub wyższego były związane większe stężenia po infuzji (maksymalne i AUC po 1 miesiącu) wielu markerów immunomodulujących oraz stanu zapalnego w badaniach ZUMA-1, ZUMA-7 oraz ZUMA-5.

Ze względu na docelowe, niezwiązane bezpośrednio z nowotworem działanie produktu Yescarta, należy spodziewać się okresu aplazji limfocytów B po leczeniu. W grupie 73 pacjentów w badaniu ZUMA-1, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 40% wykryto limfocyty B; aplazję limfocytów B obserwowaną u większości pacjentów na początku badania przypisano stosowanym uprzednio terapiom. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 20% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 22% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano po raz pierwszy w miesiącu 9., gdy u 56% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 77% - w miesiącu 24. W grupie 141 pacjentów w badaniu ZUMA-7, od których uzyskano na początku badania kwalifikujące się do oceny próbki, u 57% pacjentów wykryto limfocyty B. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrywalnymi limfocytami B: u 38% wykryto limfocyty B w miesiącu 3., a u 41% - w miesiącu 6. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B było widoczne w miesiącu 9., gdy u 58% pacjentów wykryto limfocyty B. Ta tendencja do odtwarzania limfocytów B utrzymywała się w czasie: u 64% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 18., a u 84% - w miesiącu 24. W grupie 113 pacjentów z FL, od których pobrano na początku badania ZUMA-5 kwalifikujące się do oceny próbki, u 75% pacjentów wykryto limfocyty B. Po leczeniu produktem Yescarta zmniejszył się odsetek pacjentów z wykrytymi limfocytami B: u 40% wykryto limfocyty B w miesiącu 3. Rozpoczęcie odtwarzania limfocytów B zaobserwowano z upływem czasu: u 61% pacjentów wykryto limfocyty B w miesiącu 24. Obserwacja pacjentów po wystąpieniu progresji nie była wymagana, w związku z tym większość kwalifikujących się do oceny próbek stanowiły próbki od pacjentów odpowiadających na leczenie.

#### Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Yescarta zawiera ludzkie autologiczne limfocyty T. Przewidywane pozostałości produktu to typowe produkty degradacji komórek, powstałe w wyniku fizjologicznych mechanizmów usuwania komórek. W związku z tym oczekuje się, że podane w infuzji limfocyty CAR-T zostaną z czasem usunięte.

#### Kinetyka komórkowa

W następstwie infuzji produktu Yescarta limfocyty anty-CD19 CAR-T anty-CD19 wykazywały początkową szybką ekspansję, po której następowało zmniejszenie stężenia do osiągnięcia po 3 miesiącach poziomu zbliżonego do poziomu wyjściowego. Maksymalne stężenie limfocytów CAR-T anty-CD19 wystąpiło w ciągu od 7 do 14 dni po dniu infuzji produktu Yescarta. Wiek (przedział od 21 do 80 lat) oraz płeć nie miały istotnego wpływu na AUC i Cmax produktu Yescarta.

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-1 mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi wyniosła 38,3 limfocytów/ $\mu$ l (zakres od 0,8 do 1513,7 limfocytów/ $\mu$ l), przez miesiąc uległa zmniejszeniu do mediany stężenia wynoszącej 2,1 limfocytów/ $\mu$ l (zakres od 0 do 167,4 limfocytów/ $\mu$ l), a w okresie 3 miesięcy po infuzji produktu Yescarta do mediany stężenia wynoszącej 0,4 limfocytów/ $\mu$ l (zakres od 0 do 28,4 limfocytów/ $\mu$ l). Dla pacjentów w badaniu ZUMA-7 mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi wyniosła 25,84 limfocytów/ $\mu$ l (zakres od 0,04 do 1173,25 limfocytów/ $\mu$ l), a następnie w okresie 3 miesięcy uległa zmniejszeniu do poziomu wyjściowego u pacjentów, których można było poddać ocenie (0,35 limfocytów/ $\mu$ l; zakres od 0,00 do 28,44 limfocytów/ $\mu$ l), ale ich stężenie było nadal wykrywalne u 12 spośród 30 pacjentów, których można było poddać ocenie do upływu 24 miesięcy po leczeniu.

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-5 z FL mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi wyniosła 37,6 limfocytów/ $\mu$ l (zakres od 0,5 do 1415,4 limfocytów/ $\mu$ l). Mediana czasu do wystąpienia maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi wyniosła 8 dni po infuzji (zakres od 8 do 371

## Opis komparatora – terapia CAR-T akcykaptagen cyloleucel

dni). W ciągu 3 miesięcy stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 uległy zmniejszeniu do poziomu zbliżonego do poziomu wyjściowego, do mediany wynoszącej 0,3 limfocytów/ $\mu$ l (zakres od 0 do 15,8 limfocytów/ $\mu$ l).

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-1 liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=71), była o 216% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (N=25) (43,6 limfocytów/ $\mu$ l versus 20,2 limfocytów/ $\mu$ l). Mediana AUC0–28 u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (N=71), wynosiła 253% odpowiadającego stężenia u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (N=25) (562 dni  $\times$  limfocytów/ $\mu$ l versus 222 dni  $\times$  limfocytów/ $\mu$ l).

Dla pacjentów w badaniu ZUMA-7 liczba limfocytów CAR-T anty-CD19 we krwi była skorelowana z odpowiedzią obiektywną (CR lub PR). Mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=142), była o około 275% większa niż ta stwierdzana u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie (n=20) (28,9 limfocytów/ $\mu$ l versus 10,5 limfocytów/ $\mu$ l). Mediana AUC0–28 u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie (n=142), była o około 417% wyższa niż analogiczne stężenie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (n=20) (292,9 dni  $\times$  limfocytów/ $\mu$ l versus 70,1 dni  $\times$  limfocytów/ $\mu$ l).

Dla pacjentów z FL w badaniu ZUMA-5 mediana maksymalnego stężenia limfocytów CAR-T anty-CD19 u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (n=112) w porównaniu z pacjentami, którzy jej nie wykazali (n=5), wyniosła odpowiednio 38,0 limfocytów/ $\mu$ l i 31,3 limfocytów/ $\mu$ l. Mediana AUC0–28 u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie w porównaniu z pacjentami, którzy jej nie wykazali, wyniosła odpowiednio 454,8 limfocytów/ $\mu$ l  $\bullet$  dni i 247,1 limfocytów/ $\mu$ l  $\bullet$  dni.

Nie prowadzono badań ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz nerek.

- Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (ang. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) i chłoniakiem o wysokim stopniu złośliwości z komórek B (ang. *high-grade B-cell lymphoma*, HGBL), który nawrócił w ciągu 12 miesięcy od zakończenia chemoimmunoterapii pierwszego rzutu lub jest na nią oporny.
- Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie (ang. *relapsed or refractory, r/r*) DLBCL i pierwotnego chłoniaka śródpiersia z dużych komórek B (ang. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego.
- Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu r/r chłoniaka grudkowego (ang. *follicular lymphoma*, FL) u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali co najmniej trzy linie leczenia systemowego.

Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

**Dawkowanie**

Yescarta to produkt przeznaczony do stosowania autologicznego (patrz punkt 4.4). Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą dyspersję do infuzji żywotnych limfocytów CAR-T w jednym worku do infuzji. Docelowa dawka wynosi  $2 \times 10^6$  żywotnych limfocytów CAR-T na kilogram masy ciała (zakres od  $1 \times 10^6$  do  $2 \times 10^6$  komórek/kg masy ciała) z maksymalnie  $2 \times 10^8$  żywotnych limfocytów CAR-T dla pacjentów o masie ciała równej 100 kg i większej.

## Wskazanie

## Dawkowanie i sposób podawania

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora – terapia CAR-T akcykaptagen cyloleucel

Należy potwierdzić dostępność produktu Yescarta przed rozpoczęciem limfodeplecji.

**Leczenie wstępne (chemioterapia limfodeplecyjna):** W zalecanych dniach, tj. 5., 4. i 3. dniu przed infuzją produktu Yescarta, należy koniecznie zastosować chemioterapię limfodeplecyjną, składającą się z cyklofosfamidu w dawce 500 mg/m<sup>2</sup> podawanego dożylnie i fludarabiny w dawce 30 mg/m<sup>2</sup> podawanej dożylnie.

**Premedykacja:** Zaleca się premedykację obejmującą podanie paracetamolu w dawce 500-1000 mg doustnie i difenhydraminy w dawce 12,5 do 25 mg dożylnie lub doustnie lub równoważnego produktu leczniczego na około 1 godzinę przed infuzją produktu Yescarta, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanej z infuzją. Nie zaleca się podawania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ramach profilaktyki, ponieważ mogą mieć wpływ na działanie produktu Yescarta.

**Monitorowanie:** Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS i (lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjenci muszą być poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.

#### Szczególne grupy pacjentów

- Pacjenci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*, HIV), wirusowym zapaleniem wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus*, HBV) oraz wirusowym zapaleniem wątroby typu C (ang. *hepatitis C virus*, HCV): Doświadczenie kliniczne ze stosowaniem u pacjentów z aktywnym zakażeniem HIV, HBV lub HCV jest ograniczone.
- Osoby w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.
- Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Yescarta u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt Yescarta jest podawany drogą infuzji dożylniej.

Produktu Yescarta nie wolno naświetlać. Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.

Przed podaniem należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z unikalnymi danymi pacjenta na worku do infuzji oraz kasecie z produktem Yescarta.

#### Podawanie

- Nie wolno używać filtra do deplecji leukocytów.
- Tocilizumab oraz sprzęt ratunkowy muszą być dostępne przed infuzją i podczas monitorowania. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.
- Produkt Yescarta przeznaczony jest wyłącznie do stosowania autologicznego; należy koniecznie potwierdzić, że tożsamość pacjenta jest zgodna z identyfikatorami pacjenta na worku z produktem Yescarta.

## Opis komparatora – terapia CAR-T akcykabtagen cyloleucel

Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po przepłukaniu zestawu do infuzji, należy podać w infuzji całą zawartość worka z produktem Yescarta w ciągu 30 minut metodą grawitacyjną lub z użyciem objętościowej pompy infuzyjnej.</li> </ul> <p>Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowywania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia oraz usuwania produktu Yescarta, patrz punkt 6.6 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL lub na gentamycynę (możliwe śladowe pozostałości).</li> <li>Należy uwzględnić przeciwwskazania dotyczące chemioterapii limfodeplecyjnej.</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>Należy bezwzględnie przestrzegać wymogów identyfikowalności produktów leczniczych stosowanych w zaawansowanych terapiach komórkowych. Aby zapewnić identyfikowalność nazwę produktu leczniczego, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy koniecznie przechowywać przez okres 30 lat po upływie terminu ważności produktu leczniczego.</p> <p><b>Stosowanie autologiczne</b></p> <p>Produkt Yescarta jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i nie wolno go w żadnych okolicznościach podawać innym pacjentom. Przed infuzją tożsamość pacjenta musi być zgodna z danymi identyfikacyjnymi na worku infuzyjnym i kasecie z produktem Yescarta. Nie wolno podawać infuzji produktu Yescarta, jeśli informacja na etykiecie worka do infuzji i na kasecie dla danego pacjenta nie jest zgodna z danymi pacjenta, dla którego przeznaczony jest produkt.</p> <p><b>Przyczyny opóźnienia leczenia</b></p> <p>Ze względu na zagrożenia związane z leczeniem produktem Yescarta, podanie infuzji należy koniecznie wstrzymać, jeśli u pacjenta występuje którykolwiek z następujących stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>utrzymujące się ciężkie działania niepożądane (w szczególności działania dotyczące płuc, serca lub niedociśnienie tętnicze), w tym związane z wcześniejszymi chemioterapiami,</li> <li>czynne, niekontrolowane zakażenie,</li> <li>czynna choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>graft versus-host disease</i>, GVHD).</li> </ul> <p><b>Monitorowanie po infuzji</b></p> <p>Pacjenci muszą być monitorowani codziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów potencjalnego CRS, zdarzeń neurologicznych i innych toksyczności. Lekarze powinni rozważyć hospitalizację pacjenta przez pierwsze 10 dni po infuzji lub w momencie wystąpienia pierwszych objawów przedmiotowych/podmiotowych CRS i(lub) zdarzeń neurologicznych. Po pierwszych 10 dniach po infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.</p> <p>Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanego ośrodka leczniczego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów CRS lub neurologicznych działań niepożądanych. Parametry życiowe i czynności narządów muszą być monitorowane w zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego.</p> <p><b>Transmisja czynnika zakaźnego</b></p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora – terapia CAR-T akcykabtagen cyloleucel

Choć produkt Yescarta jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Pracownicy opieki zdrowotnej podający produkt Yescarta muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów podmiotowych i przedmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz, w razie konieczności, włączyć odpowiednie leczenie.

#### Badania serologiczne

Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta, należy koniecznie wykonać badania przesiewowe na obecność HBV, HCV i HIV (patrz punkt 4.2 ChPL).

#### Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Yescarta nie mogą być dawcami krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepienia.

#### Choroba współistniejąca

Pacjenci z czynnym zaburzeniem OUN lub z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, płuc lub serca mogą być bardziej podatni na skutki działań niepożądanych opisanych poniżej i wymagają szczególnej uwagi.

#### Pierwotny chłoniak ośrodkowego układu nerwowego (OUN)

Brak doświadczenia związanego ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów z pierwotnym chłoniakiem OUN. W związku z tym nie określono stosunku ryzyka do korzyści leczenia produktem Yescarta dla tej populacji.

#### Zespół uwalniania cytokin

U prawie wszystkich pacjentów wystąpił CRS któregoś stopnia. W przypadku stosowania produktu Yescarta bardzo często stwierdzano ciężkie przypadki CRS, w tym reakcje zagrażające życiu i prowadzące do zgonu, a czas do ich wystąpienia wynosił od 1 do 12 dni w badaniu ZUMA-1 i ZUMA-7 oraz od 1 do 11 dni w badaniu ZUMA-5 (patrz punkt 4.8 ChPL). O leczeniu CRS decyduje lekarz na podstawie występujących u pacjenta objawów klinicznych oraz zgodnie z algorytmem postępowania w CRS przedstawionym w tabeli 1 ChPL. W leczeniu CRS o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, związanego z podaniem produktu Yescarta, stosowano terapię opartą na inhibitorze receptora interleukiny 6 (IL-6), takim jak tocilizumab.

Ośrodek, w którym odbywa się infuzja produktu Yescarta, musi przystępując do niej dysponować co najmniej 1 dostępną do podania dawką tocilizumabu dla każdego pacjenta. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie, musi mieć dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, ośrodek leczniczy musi mieć dostęp do odpowiednich, alternatywnych leków do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

Pacjenci muszą być codziennie monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej przez co najmniej 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS. Po upływie pierwszych 10 dni od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz.

Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostawania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji oraz o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu łagodzenie niektórych objawów CRS występujących u pacjentów przyjmujących produkt Yescarta. Obejmują one stosowanie tocilizumabu lub tocilizumabu z kortykosteroidami w przypadkach CRS o nasileniu umiarkowanym, ciężkim lub zagrażającym życiu, jak przedstawiono w tabeli 1. Pacjentów, u których wystąpi CRS w stopniu 2. lub wyższym (np. niedociśnienie tętnicze, brak odpowiedzi po podaniu płynów lub niedotlenienie wymagające podania dodatkowego tlenu), należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. U pacjentów z ciężkim CRS, należy

### Opis komparatora – terapia CAR-T akcykaptagen cyloleucel

rozważyć wykonanie echokardiogramu w celu oceny czynności serca. W przypadku ciężkiego lub zagrażającego życiu CRS, należy rozważyć wdrożenie intensywnej terapii w ramach leczenia wspomagającego.

Produktu Yescarta nie wolno podawać pacjentom, u których występuje czynne zakażenie lub choroba zapalna, dopóki stany te nie ustąpią.

Wiadomo, że CRS jest związany z niewydolnością narządów docelowych (np. wątroby, nerek, serca i płuc). Ponadto w przebiegu CRS może dojść do nasilenia występujących zaburzeń tych narządów. U pacjentów z istotnymi klinicznie zaburzeniami kardiologicznymi, należy koniecznie stosować standardy opieki w stanach krytycznych oraz rozważyć takie środki jak echokardiografia

W celu rozpoznania CRS należy wykluczyć inne przyczyny ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej, w tym zakażenie. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest dokonanie oceny pod kątem zakażenia i zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów oraz leczenia podtrzymującego zgodnie z istniejącymi wskazaniami medycznymi.

W przypadku pacjentów z ciężkim lub nieodpowiadającym na leczenie CRS należy rozważyć możliwość wystąpienia limfohistiocytozy hemofagocytarnej/zespołu aktywacji makrofagów (ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS).

Produkt Yescarta nadal rozprzestrzenia się i utrzymuje w organizmie po podaniu tocilizumabu oraz kortykosteroidów. Nie zaleca się stosowania antagonistów czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumour necrosis factor*, TNF) w leczeniu CRS związanego z zastosowaniem produktu Yescarta.

#### Neurologiczne działania niepożądane

U pacjentów leczonych produktem Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie neurologiczne działania niepożądane, znane również jako zespół neurotoksyczności związany z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci z zaburzeniami OUN w wywiadzie, takimi jak drgawki lub niedokrwienie naczyniowo-mózgowe, mogą być narażeni na większe ryzyko. Zgłaszano przypadki zakończonego zgonem i ciężkiego obrzęku mózgu u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych neurologicznych działań niepożądanych (Tabela 2 w ChPL). Pacjenci muszą być monitorowani w kwalifikowanej placówce klinicznej co najmniej raz dziennie przez pierwsze 10 dni po infuzji pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznej/ICANS. Po tych pierwszych 10 dniach od infuzji o monitorowaniu pacjenta zdecyduje lekarz. Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności pozostania w pobliżu kwalifikowanej placówki klinicznej przynajmniej przez 4 tygodnie po infuzji i natychmiastowego zwrócenia się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe toksyczności neurologicznej/ICANS. W zależności od stopnia nasilenia danego działania niepożądanego należy koniecznie monitorować parametry życiowe i wydolność narządów.

Pacjentów, u których wystąpi toksyczność neurologiczna stopnia 2. lub wyższego/ICANS, należy koniecznie monitorować z wykorzystaniem ciągłej telemetrii kardiologicznej oraz pulsoksymetrii. W razie wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej musi zostać wdrożona intensywna terapia wspomagająca. Należy rozważyć podanie leków przeciwdrgawkowych niemających działania uspokajającego w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi dla działań niepożądanych 2. lub wyższego stopnia. Opracowano algorytmy postępowania mające na celu złagodzenie neurologicznych działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących produkt Yescarta. Obejmują one stosowanie tocilizumabu (w razie współistniejącego CRS) i (lub) kortykosteroidów w przypadku umiarkowanych, ciężkich lub zagrażających życiu neurologicznych działań niepożądanych, jak przedstawiono w tabeli 2 w ChPL.

#### Zakażenia i gorączka neutropeniczna

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora – terapia CAR-T akcykabtagen cyloleuceł

Podczas stosowania produktu Yescarta bardzo często obserwowano ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.8 ChPL). Pacjenci muszą być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed, w trakcie i po podaniu produktu Yescarta w infuzji oraz zastosować odpowiednie leczenie. Należy zastosować profilaktykę przeciwbakteryjną zgodnie z obowiązującymi standardowymi wytycznymi.

Po infuzji produktu Yescarta u pacjentów stwierdzano gorączkę neutropeniczną (patrz punkt 4.8 ChPL) i może ona występować jednocześnie z CRS. W razie wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest dokonanie oceny pod kątem zakażenia i zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania, płynów oraz leczenia objawowego zgodnie ze wskazaniami medycznymi.

#### Reaktywacja HBV

U pacjentów leczonych lekami skierowanymi przeciwko limfocytom B może dojść do reaktywacji HBV, w niektórych przypadkach prowadzącej do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed pobraniem komórek do wytworzenia produktu Yescarta trzeba przeprowadzić badanie przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV.

#### Przedłużająca się cytopenia

Po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji produktu Yescarta u pacjentów przez kilka tygodni może występować cytopenia. Odnotowano bardzo częste występowanie przedłużającej się cytopenii stopnia 3. lub wyższego, w tym małopłytkowość, neutropenię i niedokrwistość, po infuzji produktu Yescarta. Należy monitorować wyniki badań morfologii krwi po leczeniu produktem Yescarta.

#### Hipogammaglobulinemia

U pacjentów leczonych produktem Yescarta może wystąpić aplazja limfocytów B, prowadząca do hipogammaglobulinemii. Hipogammaglobulinemię obserwowano bardzo często u pacjentów leczonych produktem Yescarta. Należy monitorować stężenie immunoglobulin po leczeniu produktem Yescarta oraz stosować leczenie obejmujące profilaktykę zakażeń, profilaktykę antybiotykową oraz immunoglobulinową terapię zastępczą.

#### Reakcje nadwrażliwości

Po infuzji produktu Yescarta mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcja anafilaktyczna, mogą być spowodowane obecnością DMSO lub resztkowej gentamycyny w produkcie Yescarta.

#### Wtórne nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych produktem Yescarta mogą rozwinąć się wtórne nowotwory złośliwe. Pacjenci muszą być monitorowani przez całe życie pod kątem wtórnych nowotworów złośliwych. W razie pojawienia się wtórnego nowotworu złośliwego wywodzącego się z limfocytów T należy koniecznie skontaktować się z firmą w celu uzyskania instrukcji dotyczących pobrania od pacjenta próbek do badań.

#### Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Rzadko obserwowano występowanie TLS, który może mieć ciężką postać. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia TLS, pacjenci ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego lub dużą łączną masą guza, powinni otrzymywać allopurynol lub inne leczenie profilaktyczne, przed infuzją produktu Yescarta. Pacjentów należy koniecznie monitorować pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów TLS, a objawy należy leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi.

#### Choroba bez ekspresji CD19

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Yescarta u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie celowane przeciwko CD19, jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania produktu Yescarta, jeśli u pacjenta nastąpił nawrót choroby bez ekspresji CD19 po poprzedniej terapii anti-CD19.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

#### Opis komparatora – terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel

##### Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów bez ekspresji CD19 leczonych produktem Yescarta; możliwe, że pacjenci bez ekspresji CD19 mogą odnieść mniejsze korzyści w porównaniu z pacjentami z ekspresją CD19. Pacjenci, u których badanie metodą immunohistochemiczną nie wykazało ekspresji CD19, mogą nadal wykazywać ekspresję CD19 i wykazywali korzyści z leczenia produktem Yescarta. Należy rozważyć potencjalne zagrożenia i korzyści związane z leczeniem pacjentów bez ekspresji CD19 produktem Yescarta.

##### Monitorowanie długoterminowe

Oczekuje się, że pacjenci zostaną wpisani do rejestru pacjentów w celu lepszego poznania długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Yescarta.

##### Substancje pomocnicze (sód)

Ten produkt leczniczy zawiera 300 mg sodu na worek infuzyjny, co odpowiada 15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu dla osoby dorosłej.

Produkt Yescarta musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów krwi oraz przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów tym produktem leczniczym.

Na wypadek wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS) przed infuzją musi być dostępna co najmniej 1 dawka tocilizumabu i sprzęt ratunkowy. Ośrodek, w którym odbywa się leczenie musi mieć zapewniony dostęp do dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowej sytuacji braku dostępności tocilizumabu uwzględnionym w wykazie produktów leczniczych zagrożonych brakiem dostępności Europejskiej Agencji Leków, przed rozpoczęciem infuzji muszą być dostępne odpowiednie, alternatywne leki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.

#### 10.4.4.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel jest finansowana ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.

##### Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## 10.4.5 Chemioterapia/immunochemioterapia

W poniższym rozdziale przedstawiono opis przykładowych chemioterapii i immunochemioterapii stosowanych w leczeniu DLBCL.

### 10.4.5.1 Bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego MabThera zawierającego rytuksymab z dnia 16 sierpnia 2023 r. (*ChPL MabThera 2023*) oraz charakterystykę produktu leczniczego Bendamustine Accord zawierającego bendamustynę z dnia 13 października 2021 r. (*ChPL Bendamustine Accord 2021*).

Tabela 24. Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

		Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem	
		Rytuksymab	Bendamustyna
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7 02-677 Warszawa
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/001 MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/002 MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań EU/1/98/067/003 MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań EU/1/98/067/004	22166
	Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008 Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 16 sierpnia 2023 r.	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.11.2014 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 13 października 2021 r.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem		
	Rytuksymab	Bendamustyna
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne	leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące
<b>Kod ATC</b>	L01XC02	L01A A09
<b>Dostępne preparaty</b>	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań	Bendamustine Accord, 2,5 mg/ml, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmieniowanych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygenu CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Bendamustyny chlorowodorek jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym o wyjątkowych właściwościach. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA. Skuteczność przeciwnowotworową chlorowodorku bendamustyny udowodniono w szeregu badań in vitro przeprowadzonych z wykorzystaniem różnych linii ludzkich komórek nowotworowych (raka piersi, niedrobnokomórkowego i drobnokomórkowego raka płuc, raka jajnika i różnych białaczek) oraz w badaniach in vivo na różnych doświadczalnych modelach nowotworowych z guzami pochodzenia mysiego, szczurzego i ludzkiego (czerniak, rak piersi, mięsaki, chłoniaki, białaczka i drobnokomórkowy rak płuc).</p> <p>W badaniach na liniach ludzkich komórek nowotworowych, bendamustyny chlorowodorek charakteryzował się działaniem odmiennym od działania innych leków alkilujących. Nie stwierdzono oporności krzyżowej lub stwierdzono jedynie niewielką oporność krzyżową na ten związek w ludzkich liniach komórek nowotworowych wykazujących różne mechanizmy oporności, co najmniej częściowo, z powodu względnie długotrwałej interakcji z DNA. Ponadto, w badaniach klinicznych wykazano, że nie istnieje pełna oporność krzyżowa pomiędzy bendamustyną a antracyklinami, związkami alkilującymi lub rytuksymabem. Jednakże liczba pacjentów ocenianych w badaniach była niewielka.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Dystrybucja</b></p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczynał się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do 10 komórek/ $\mu$ l w czasie do 12 miesięcy, zwiększając się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

**Właściwości farmakokinetyczne****Chłoniaki niezłoziennicze u dorosłych chorych**

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami niezłozienniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki produktu MabThera mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m<sup>2</sup>), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu 62 (CL1), swoistego klirensu (CL2) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V1) wyniosły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji produktu MabThera wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian

## Bendamustyna

Okres półtrwania w fazie eliminacji  $t_{1/2\beta}$  po 30 minutach wlewu dożylnego dawki 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała oceniany u 12 osób wynosił 28,2 minuty. Po podaniu 30-minutowego wlewu dożylnego, centralna objętość dystrybucji wynosiła 19,3 l. W warunkach stanu równowagi stężenia po podaniu wstrzyknięcia dożylnego w bolusie objętość dystrybucji wynosiła 15,8-20,5. Ponad 95% substancji występuje w postaci związanej z białkami osocza (przede wszystkim z albuminami).

**Metabolizm**

Pierwszym etapem metabolizmu bendamustyny jest hydroliza do monohydroksy dihydroksybendamustyny. N-desmetylobendamustyna i gamma-hydroksybendamustyna powstają w wyniku metabolizmu wątrobowego z udziałem izoenzymu 1A2 cytochromu P450 (CYP). Inna ważna droga metabolizmu bendamustyny obejmuje sprzężanie z glutationem. W warunkach *in vitro* bendamustyna nie hamuje aktywności izoenzymów CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 i CYP 3A4.

**Eliminacja**

Średni całkowity klirens bendamustyny po podaniu leku 12 osobom dawki 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 30-minutowym wlewie dożylnym wynosił 639,4 ml/minutę. Około 20% podanej dawki wydalano się z moczem w ciągu 24 godzin. Metabolity uporządkowano następująco według ilości wydalanych z moczem: monohydroksybendamustyna > bendamustyna > dihydroksybendamustyna > utleniony metabolit > N-desmetylobendamustyna. Eliminacji z żółcią podlegają przede wszystkim spolaryzowane metabolity.

**Zaburzenie czynności wątroby**

Nie obserwowano zmian parametrów farmakokinetycznych leku u pacjentów z 30-70% zajęciem wątroby przez proces nowotworowy i z nieznaczną niewydolnością wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Nie stwierdzono istotnych różnic  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby i nerek. AUC oraz całkowity klirens bendamustyny wykazuje odwrotną zależność ze stężeniem bilirubiny w surowicy.

**Zaburzenie czynności nerek**

U pacjentów z klirensem kreatyniny >10 ml/min, w tym pacjentów dializowanych, nie obserwowano istotnych różnic  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , AUC,  $t_{1/2\beta}$ , objętości dystrybucji i klirensu w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL2 dla produktu MabThera u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m<sup>2</sup> w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19-pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL2. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzyosobniczej pod względem CL2 nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V1 zmieniła się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V1 (27,1% oraz 19,0%), wynikająca odpowiednio z różnych wartości powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m<sup>2</sup>) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę produktu MabThera. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki produktu MabThera w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

MabThera podawana w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, 4-krotnie w odstępach tygodniowych, 203 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, nieleczonych wcześniej produktem MabThera, osiągnął średnie C<sub>max</sub> po czwartym wlewie wynoszące 486 µg/ml (zakres: 77,5 do 996,6 µg/ml). Rytuksymab był wykrywalny w surowicy pacjentów po 3–6 miesiącach po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.

Po podaniu produktu MabThera w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, 8-krotnie w odstępach tygodniowych, 37 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, średnie C<sub>max</sub> zwiększało się z każdym pomyślnie przeprowadzonym wlewem, wzrastając od wartości 243 µg/ml (zakres: 16–582 µg/ml) po pierwszym podaniu, aż do 550 µg/ml (zakres: 171–1177 µg/ml) po ósmym podaniu.

Profil farmakokinetyczny produktu MabThera przy podawaniu 375 mg/m<sup>2</sup> w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii produktem MabThera.

## Bendamustyna

## Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach farmakokinetycznych brali udział pacjenci w wieku do 84 lat. Podeszły wiek nie wpływa na farmakokinetykę bendamustyny.

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Wskazanie

## Rytuksymab

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- **Chłoniaki nieziarnicze (NHL)**

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku  $\geq 6$  miesięcy do  $< 18$  lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. *diffuse large Bcell lymphoma*, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. *Burkitt lymphoma*, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. *mature B-cell acute leukaemia*, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. *Burkitt-like lymphoma*, BLL).

- **Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)**

Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w

## Bendamustyna

- Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki limfocytowej (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u pacjentów, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę.
- Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.
- Szpiczak mnogi (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona)- leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib.

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

	Rytuksymab	Bendamustyna
	<p>tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>, MPA). Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od <math>\geq 2</math> do <math>&lt; 18</math> lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pęcherzyca zwykła</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>	
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p><b>Premedykacja i leki profilaktyczne</b></p> <p>Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera</p>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p>Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia): Bendamustyny chlorowodorek w dawce 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2; co 3 tygodnie, co najmniej 6 razy.</p> <p><b>Zaburzenie czynności wątroby:</b> W oparciu o dane farmakokinetyczne, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem. U pacjentów pediatrycznych chorych na chłoniaki nieziarnicze należy podać premedykację z paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydramina lub produkt równoważny) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu MabThera. Ponadto należy podać prednizon zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Tabeli 1 w ChPL.

**Dawkowanie**

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zalecanej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).

**Nieziarnicze chłoniaki grudkowe***Terapia skojarzona*

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli. Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

## Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe. Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).
- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie. Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki

## Bendamustyna

niewielkiego stopnia (stężenie bilirubiny w surowicy < 1,2 mg/dl). Zmniejszenie dawki o 30% jest zalecane u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy 1,2- 3,0 mg/dl). Nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) (patrz punkt 4.3 ChPL).

**Zaburzenie czynności nerek:** Na podstawie danych farmakokinetycznych stwierdzono, że nie jest konieczna zmiana dawkowania leku u pacjentów z klirenssem kreatyniny > 10 ml/min. Doświadczenie dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest ograniczone.

**Dzieci:** Bezpieczeństwo i skuteczność bendamustyny chlorowodoru u dzieci nie zostały jeszcze ustalone. Aktualne dostępne dane nie są wystarczające do wydania zalecenia dotyczącego dawkowania.

**Pacjenci w podeszłym wieku:** Nie ma danych, które wskazywałyby na konieczność zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL).

**Sposób podawania**

Produkt leczniczy należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut (patrz punkt 6.6 ChPL). Podawanie produktu leczniczego musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi jest mniejsza niż odpowiednio 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr (patrz punkt 4.3 ChPL). Leczenie należy przerwać lub odroczyć, jeżeli liczba leukocytów i (lub) płytek krwi zmniejszy się odpowiednio poniżej 3000/mikrolitr lub 75 000/mikrolitr. Leczenie można wznowić, gdy liczba leukocytów zwiększy się powyżej 4000/mikrolitr, a płytek krwi powyżej 100 000/mikrolitr. Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi obserwuje się po 14-20 dniach. Regeneracja następuje po 3-5 tygodniach. Zaleca się ścisłe kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi podaniami leku (patrz punkt 4.4 ChPL). W przypadku wystąpienia toksyczności niehematologicznej dawka leku powinna być zmniejszona w oparciu o najwyższy zaobserwowany stopień toksyczności wg klasyfikacji CTC (ang. *Common Toxicity Criteria*) w poprzedzającym cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia toksyczności trzeciego stopnia zalecane jest zmniejszenie dawki o 50%. W przypadku wystąpienia toksyczności czwartego stopnia zalecane jest przerwanie leczenia. Jeśli konieczna jest zmiana dawkowania, nową obliczoną indywidualnie, zredukowaną dawkę należy

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

**Rytuksymab**

grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji).

*Monoterapia*

Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie. Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylnnej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylnnej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

**Zmiana dawkowania w trakcie leczenia**

Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.

**Szczególne grupy pacjentów- Dzieci i młodzież- Chłoniaki nieziarnicze**

U pacjentów pediatrycznych w wieku od  $\geq 6$  miesięcy do  $< 18$  lat z wcześniej nieleczonymi zaawansowanymi chłoniakami DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią układową według protokołu Lymphome Malin B (LMB) (patrz tabela 1 i 2 w ChPL). Zalecana dawka produktu MabThera wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana we wlewie dożylnym. Dostosowanie dawki produktu MabThera inne niż na podstawie

**Bendamustyna**



## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

	Rytuksymab	Bendamustyna
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>powierzchni ciała nie jest konieczne. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u pacjentów pediatrycznych w wieku od <math>\geq 6</math> miesięcy do <math>&lt; 18</math> lat we wskazaniach innych niż wcześniej nieleczone zaawansowane chłoniaki DLBCL/BL/BAL/BLL. Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 ChPL w celu uzyskania dalszych informacji. Produktu MabThera nie należy podawać pacjentom pediatrycznym w wieku od urodzenia do <math>&lt; 6</math> miesięcy z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 (patrz pkt 5.1 ChPL).</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki niezziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> <li>Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>Okres karmienia piersią.</li> <li>Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (stężenie bilirubiny w surowicy <math>&gt; 3,0</math> mg/dl).</li> <li>Żółtaczka.</li> <li>Ciężkie upośledzenie czynności szpiku i głębokie zmiany morfologii krwi [zmniejszenie liczby leukocytów poniżej 3000/mikrolitr i (lub) liczby płytek krwi poniżej 75 000/mikrolitr].</li> <li>Poważny zabieg chirurgiczny wykonany w okresie krótszym niż 30 dni przed rozpoczęciem leczenia.</li> <li>Zakażenia, zwłaszcza przebiegające z leukocytopenią.</li> <li>Szczepienie przeciw żółtej febrze.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</b></p> <p>W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla</p>	<p><b>Mielosupresja</b></p> <p>U pacjentów leczonych chlorowodorkiem bendamustyny może dojść do zahamowania czynności szpiku. W przypadku wystąpienia mielosupresji wywołanej leczeniem należy przynajmniej raz w tygodniu kontrolować liczbę leukocytów, neutrofilii, płytek krwi i stężenie hemoglobiny. Zalecana liczba leukocytów i płytek krwi przed rozpoczęciem kolejnego cyklu terapii to odpowiednio <math>&gt;4000/\mu\text{l}</math> i <math>&gt;100\ 000/\mu\text{l}</math>.</p> <p><b>Zakażenia</b></p> <p>U pacjentów przyjmujących chlorowodorek bendamustyny występowały ciężkie i kończące się zgonem zakażenia, w tym bakteryjne (posocznica, zapalenie płuc) i zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).

U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórny ocenę neurologiczną.

Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwałe przerwanie terapii produktem MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

**Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa****Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku**

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin

## Bendamustyna

jiroveci (PJP), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV) oraz zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Leczenie chlorowodorkiem bendamustyny może powodować przedłużoną limfopenię (<600/ $\mu$ l) oraz zmniejszenie liczby (<200/ $\mu$ l) limfocytów T CD4+ (limfocyty Th) przez co najmniej 7-9 miesięcy po zakończeniu leczenia. Limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów T CD4+ są bardziej wyraźne, gdy chlorowodorek bendamustyny jest podawany z rytuksymabem. Pacjenci z limfopenią i (lub) zmniejszoną liczbą limfocytów T CD4+ po leczeniu chlorowodorkiem bendamustyny są bardziej podatni na zakażenia oportunistyczne. Jeśli u pacjenta występuje mała liczba komórek T CD4+ (<200/ $\mu$ l), należy rozważyć zapobieganie zapaleniu płuc wywołanemu *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, PJP). Dlatego w trakcie leczenia bendamustyną należy obserwować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy ze strony układu oddechowego. Należy pouczyć pacjenta o konieczności niezwłocznego zgłaszania nowych objawów zakażenia, w tym gorączki lub objawów ze strony układu oddechowego. W przypadku pojawienia się oznak zakażeń oportunistycznych należy rozważyć przerwanie podawania chlorowodorku bendamustyny.

**Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B)**

Po wdrożeniu leczenia bendamustyny chlorowodorkiem u pacjentów, będących nosicielami wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu B, następowała reaktywacja tego zakażenia, co w niektórych przypadkach powodowało ostrą niewydolność wątroby lub zgon. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodorkiem należy zbadać, czy u pacjenta nie występuje zakażenie HBV. Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia bendamustyną wykryto u pacjenta zakażenie HBV (w tym czynną postać choroby), należy skonsultować się z hepatologiem i specjalistą w leczeniu zakażenia WZW typu B. Nosiciele HBV, u których konieczne jest leczenie bendamustyny chlorowodorkiem, należy przez cały okres leczenia oraz kilka miesięcy po jego zakończeniu uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów czynnego zakażenia WZW typu B (patrz punkt 4.8 ChPL).

**Odczyny skórne**

Odnutowano występowanie odczynów skórnych, takich jak: wysypka, ciężkie reakcje skórne oraz wykwity pęcherzowe. U pacjentów przyjmujących bendamustyny chlorowodorek notowano przypadki wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz osutki polekowej z eozynofilią i objawami

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8 ChPL).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2 ChPL) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie

## Bendamustyna

układowymi (DRESS), niekiedy zakończone zgonem. Pacjenci powinni być poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przez lekarza prowadzącego. Powinni także zostać poinformowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia tych objawów. Niektóre z tych reakcji wystąpiły u pacjentów, u których bendamustyny chlorowodorek podawany był w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stąd dokładny związek nie został określony. Jeśli odczyny skórne wystąpią, mogą nasilić się w trakcie leczenia. Jeśli odczyny skórne będą się nasilać leczenie należy odroczyć lub przerwać. W przypadku wystąpienia ciężkich odczynów skórnych o prawdopodobnym związku z podaniem bendamustyny chlorowodoru leczenie należy przerwać.

**Zaburzenia pracy serca**

W trakcie leczenia bendamustyny chlorowodorkiem u pacjentów z zaburzeniami pracy serca należy dokładnie monitorować stężenie potasu we krwi oraz stosować suplementację potasu, gdy stężenie obniży się < 3,5 mEq/l. Należy wykonać kontrolne badanie EKG. Zgłaszano śmiertelne przypadki zawału serca i niewydolności serca podczas leczenia bendamustyny chlorowodorkiem. Pacjentów ze współistniejącą chorobą serca lub przebytymi w przeszłości chorobami serca należy ściśle monitorować.

**Nudności, wymioty**

Można stosować środki przeciwwymiotne do objawowego leczenia nudności i wymiotów.

**Zespół rozpadu guza**

W badaniach klinicznych z zastosowaniem bendamustyny obserwowano przypadki zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Objawy rozwijają się zwykle w ciągu 48 godzin od podania pierwszej dawki bendamustyny, i bez odpowiedniego postępowania terapeutycznego ich następstwem może być ostra niewydolność nerek i śmierć pacjenta. Środki zapobiegawcze takie jak odpowiednie nawodnienie, wnikliwe monitorowanie parametrów biochemicznych krwi, szczególnie stężenia potasu oraz kwasu moczowego; przed rozpoczęciem leczenia można także rozważyć podanie leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego (allopuryinol i razburiykaza). Odnotowano kilka przypadków zespołu Stevensa-Johnsona oraz toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka podczas jednoczesnego stosowania bendamustyny i allopuryinolu.

**Odczyny anafilaktyczne**

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin. Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9$  /l) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylniej. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi  $>25 \times 10^9$  /l.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu, dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

## Bendamustyna

Odczyny anafilaktyczne w trakcie wlewu bendamustyny chlorowodoru obserwowane były często w badaniach klinicznych. Objawy są zwykle łagodne i obejmują gorączkę, dreszcze, świąd i wysypkę. W rzadkich przypadkach wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne. Po pierwszym cyklu leczenia należy zapytać pacjenta o objawy sugerujące wystąpienie odczynów związanych z podaniem leku. U pacjentów, u których obserwowano odczyny związane z wlewem w trakcie poprzednich cykli, należy rozważyć zastosowanie leków przeciwhistaminowych, przeciwgorączkowych, glikokortykosteroidów w celu zapobieżenia wystąpienia ciężkich odczynów anafilaktycznych w kolejnych cyklach leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne trzeciego stopnia lub cięższe zazwyczaj leczenie nie było kontynuowane.

## Antykoncepcja

Bendamustyny chlorowodorek jest lekiem o działaniu teratogennym i mutagennym. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia. Mężczyźni nie powinni podejmować aktywności rozrodczej w trakcie leczenia i w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia bendamustyny chlorowodoru powinni też zasięgnąć porady na temat możliwości przechowania nasienia ze względu na ryzyko wywołania przez lek nieodwracalnej bezpłodności.

## Wynacznienie

Jeśli dojdzie do pozanaczyniowego podania produktu leczniczego, należy natychmiast przerwać wlew i po krótkiej aspiracji wycofać igłę. Następnie schłodzić okolicę, w której doszło do wynacznienia leku. Zalecane jest także uniesienie kończyny górnej. Dodatkowe zabiegi lecznicze, np. podanie glikokortykosteroidów, nie przynoszą jednoznacznych korzyści.

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawrót mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania produktu MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu MabThera

**Zaburzenia ze strony serca**

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoxyczną chemioterapię.

**Toksyczność hematologiczna**

Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi  $< 1,5 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek wynosi  $< 75 \times 10^9 / l$ , ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilii i płytek krwi.

**Zakażenia**

Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3 ChPL).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi schorzeniami, które mogłyby

## Bendamustyna

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8 ChPL).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

**Immunizacja**

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w

## Bendamustyna

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem

## Rytuksymab

fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem MabThera.

**Reakcje skórne**

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

**Dzieci i młodzież**

Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

**Substancje pomocnicze**

Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiolki 10 ml) i 13,2% (dla fiolki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

## Bendamustyna

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Tabela 25. Opis komparatora.

Opis komparatora	
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	Daty
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego:
	Grupa farmakoterapeutyczna
	Kod ATC
	Dostępne preparaty
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	•
Wskazanie	
Dawkowanie i sposób podawania	
Przeciwwskazania	•
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## Opis komparatora

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

#### 10.4.5.1.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie skojarzenie bendamustyna + rytuksymab jest finansowane ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.

#### 10.4.5.2 Lenalidomid

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kleder z dnia 30 czerwca 2023 r. (ChPL Kleder 2023).

Tabela 26. Opis komparatora – lenalidomid.

Opis komparatora- lenalidomid		
Zagadnienia rejestracyjnej	Podmiot odpowiedzialny	Stada Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18 61118 Bad Vilbel Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	5 mg, pozwolenie nr: 26649 10 mg, pozwolenie nr: 26650 15 mg, pozwolenie nr: 26651 20 mg, pozwolenie nr: 26652 25 mg, pozwolenie nr: 26653

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- lenalidomid

Daty	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.2021 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 30 czerwca 2023 r.
Grupa farmakoterapeutyczna	Inne środki immunosupresyjne
Kod ATC	L04AX04
Dostępne preparaty	Kleder, 5 mg, kapsułki, twarde Kleder, 10 mg, kapsułki, twarde Kleder, 15 mg, kapsułki, twarde Kleder, 20 mg, kapsułki, twarde Kleder, 25 mg, kapsułki, twarde
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Lenalidomid wiąże się bezpośrednio z cereblonem, który jest częścią składową pierścienia kulinowego kompleksu ligazy ubikwitynowej E3, który zawiera białko DDB1 (ang. <i>deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1</i>), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kulin 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz komórek z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę limfocytów NK, T i NK T. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q. Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu nasila cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) i bezpośrednią apoptozę komórek chłoniaka grudkowego. Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka i tworzenia mikronaczyni, wspomaga wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p>Lenalidomid posiada asymetryczny atom węgla i dlatego też może występować w czynnych optycznie postaciach S(-) i R(+). Lenalidomid jest produkowany w postaci mieszaniny racemicznej. Lenalidomid zwykle rozpuszcza się lepiej w rozpuszczalnikach organicznych, ale wykazuje największą rozpuszczalność w 0,1 N buforze HCl.</p> <p><b>Wchłanianie</b></p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### Opis komparatora- lenalidomid

Lenalidomid ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym na czczo zdrowym ochotnikom, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,5 do 2 godzin od podania. U pacjentów, jak również u zdrowych ochotników, stężenie maksymalne (C<sub>max</sub>) i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) rosną proporcjonalnie do rosnącej dawki. Wielokrotne dawkowanie nie powoduje znaczącej kumulacji produktu leczniczego. Względne stężenia enancjomerów S i R lenalidomidu w osoczu wynoszą w przybliżeniu odpowiednio 56% i 44%. U zdrowych ochotników równoczesne spożywanie posiłków o wysokiej zawartości tłuszczu i posiłków wysokokalorycznych obniża wchłanianie leku, co powoduje około 20% obniżenie powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) oraz 50% obniżenie wartości C<sub>max</sub> w osoczu. Jednakże w kluczowych badaniach klinicznych przeprowadzonych dla celów rejestracyjnych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zespołami mielodysplastycznymi, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt leczniczy podawany był niezależnie od posiłków. W związku z tym lenalidomid może być podawany z posiłkami lub niezależnie od posiłków. Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że szybkość wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym jest podobna u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka.

#### Dystrybucja

Stopień wiązania (14C)-lenalidomidu in vitro z białkami osocza był niski i wynosił średnio 23% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29% u zdrowych ochotników. Lenalidomid obecny jest w nasieniu ludzkim (< 0,01% dawki) po podaniu leku w dawce 25 mg/dobę i jest niewykrywalny w nasieniu zdrowego mężczyzny po 3 dniach od zakończenia podawania tej substancji (patrz punkt 4.4 ChPL).

#### Metabolizm i eliminacja

Wyniki badań in vitro metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. Dane te wskazują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować metabolicznych interakcji produktów leczniczych u ludzi. Wyniki badań in vitro wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub UGT1A1. W związku z tym wystąpienie jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji przy jednoczesnym podawaniu lenalidomidu oraz substratów tych enzymów jest mało prawdopodobne. Wyniki badań in vitro wskazują, że lenalidomid nie jest substratem dla białka oporności raka piersi (ang. BCRP – *breast cancer resistance protein*), transporterów MRP1, MRP2 oraz MRP3 z rodziny białek oporności wielolekowej (ang. MPR – *multidrug resistance protein*), transporterów anionów transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. OAT1B1 – *organic anion transporting polypeptide 1B1*), transporterów kationów organicznych (ang. OCT – *organic cation transporters*) OCT1 oraz OCT2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE1 (ang. MATE – *multidrug and toxin extrusion protein*) oraz transporterów kationów organicznych (ang. OCTN – *organic cation transporters novel*) OCTN1 i OCTN2. Wyniki badań in vitro wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na pompę eksportującą sole kwasów żółciowych (ang. BSEP – *bile salt export pump*), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 oraz OCT2. Większość lenalidomidu wydalana jest z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 90%, natomiast 4% lenalidomidu wydalana się z kałem. Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksylenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, co oznacza, że przynajmniej częściowo jest on wydalany aktywnie. U zdrowych ochotników po podaniu dawek od 5 do 25 mg/dobę, okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godzin, a u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub z chłoniakiem z komórek płaszczka mieści się w zakresie od 3 do 5 godzin.

#### Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie farmakokinetyki lenalidomidu u osób w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmowały osoby w wieku od 39 do 85 lat. Analizy te wykazały, że wiek nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję osoczną na lek). Ze względu na większe

## Opis komparatora- lenalidomid

prawdopodobieństwo ograniczonej wydolności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność dobierając dawkę leku. Wskazane byłoby także kontrolowanie czynności nerek.

**Niewydolność nerek**

Badania dotyczące farmakokinetyki lenalidomidu przeprowadzono na grupie osób z niewydolnością nerek związaną ze schorzeniami innymi niż nowotwory. W badaniu wykorzystane zostały dwie metody oceny czynności nerek: klirens kreatyniny w moczu mierzony w ciągu 24 godzin oraz klirens kreatyniny szacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta. Uzyskane wyniki wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne obniżenie całkowitego klirensu lenalidomidu, co prowadzi do wzrostu AUC. AUC rosło około 2,5-, 4- lub 5-krotnie odpowiednio u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek, w porównaniu do grupy obejmującej osoby z prawidłową czynnością nerek i osoby z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób z obniżoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Zaburzenia czynności nerek nie zmieniają przy tym wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C<sub>max</sub> była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Około 30% produktu leczniczego zostało usunięte z organizmu podczas pojedynczej 4-godzinnej dializy. Zalecane modyfikacje dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostały opisane w punkcie 4.2 ChPL.

**Zaburzenia czynności wątroby**

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmowała osoby z łagodną niewydolnością wątroby (N = 16, bilirubina całkowita > 1 do ≤ 1,5 x GGN lub AST > GGN). Wykazano, że łagodna niewydolność wątroby nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję osoczową na lek). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

**Inne czynniki wewnętrzne**

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że masa ciała (33-135 kg), płeć, rasa oraz rodzaj nowotworu hematologicznego (szpiczak mnogi, zespoły mielodysplastyczne lub chłoniak z komórek płaszczka) nie mają istotnego klinicznie wpływu na klirens lenalidomidu u dorosłych pacjentów.

**Szpiczak mnogi:**

- Produkt leczniczy Kleder w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym pacjentów dorosłych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.
- Produkt leczniczy Kleder w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem (patrz punkt 4.2 ChPL) jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.
- Produkt leczniczy Kleder w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia pacjentów dorosłych ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

**Zespoły mielodysplastyczne:**

- Produkt leczniczy Kleder w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

**Chłoniak z komórek płaszczka:**

## Wskazanie

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- lenalidomid

- Produkt Kleder w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczka (patrz punkty 4.4 i 5.1 ChPL).

**Chłoniak grudkowy:**

- Produkt leczniczy Kleder w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia I-3a).

We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:

Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4 ChPL).

Modyfikacje dawki, w trakcie leczenia i podczas wznawiania leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub małopłytkowości 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.

W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. - Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

**Dawkowanie**Nowo rozpoznany szpiczak mnogi:

*Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu:*

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. ANC – *Absolute Neutrophil Count*) wynosi  $< 1,0 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 50 \times 10^9 / l$ . Zalecana dawka: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1,8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia. W przypadku toksyczności hematologicznej dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (dawka nie może przekroczyć dawki początkowej) w zależności od poprawy czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez przynajmniej 2 kolejne cykle: wartość ANC  $\geq 1,5 \times 10^9 / l$ , liczba płytek krwi  $\geq 100 \times 10^9 / l$  na początku nowego cyklu).

*Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a następnie leczenie lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu:*

*Leczenie początkowe:* lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi  $< 1,0 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 50 \times 10^9 / l$ . Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$  powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu. Dodatkowe informacje na temat dawkowania, schematu podawania i modyfikacji dawek produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z lenalidomidem znajdują się w punkcie 5.1 i odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych. Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego). Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji Należy kontynuować podawanie lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

*Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu:*

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli ANC wynosi  $< 1,5 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 75 \times 10^9 / l$ . Zalecana dawka: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, maksymalnie do 9 cykli. Zalecana dawka

## Dawkowanie i sposób podawania

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora- lenalidomid

melfalanu wynosi 0,18 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka prednizonu wynosi 2 mg/kg mc. doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli leczenia lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzonego z powodu nietolerancji, leczeni są lenalidomidem w monoterapii, według schematu: 10 mg raz na dobę doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli do progresji choroby.

*Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. autologous stem cell transplantation, ASCT)*

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpoczynać po odpowiednim odbudowaniu parametrów hematologicznych po ASCT u pacjentów niewykazujących cech progresji choroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi  $< 1,0 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 75 \times 10^9 / l$ . Zalecana dawka Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę bez przerwy (w dniach 1-28 powtarzanych 28-dniowych cykli) do progresji choroby lub pojawienia się nietolerancji leczenia. Po 3 cyklach leczenia podtrzymującego lenalidomidem dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli będzie dobrze tolerowana.

Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi  $< 1,0 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 75 \times 10^9 / l$  lub, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne,  $< 30 \times 10^9 / l$ . Zalecana dawka Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę 7 w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi  $< 0,5 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 25 \times 10^9 / l$ . Zalecana dawka: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Przerwanie stosowania lenalidomidu: Należy przerwać stosowanie lenalidomidu u pacjentów, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, objawiająca się przez przynajmniej 50% spadkiem konieczności przeprowadzania przetoczeń lub, przy braku przetoczeń, zwiększonym o 1 g/dl stężeniem hemoglobiny.

Chłoniak z komórek płaszczka (ang. Mantle cell lymphoma, MCL)

Zalecana dawka: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli.

Chłoniak grudkowy (ang. Follicular lymphoma, FL)

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi  $< 1 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 50 \times 10^9 / l$ , chyba że jest to skutkiem nacieczenia szpiku kostnego przez chłoniaka. Zalecana dawka: Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie (iv.) co tydzień w 1. cyklu (dni 1, 8, 15 i 22) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu w cyklach od 2 do 5.

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) lub chłoniak grudkowy (FL)

Zespół rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS)

Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leczenie zapobiegające TLS (allopuryinol, rasburykaza lub leki równoważne, zgodne z wytycznymi danej placówki) i odpowiednie nawodnienie (doustne) w ciągu pierwszego tygodnia pierwszego cyklu lub w dłuższym okresie, w zależności od wskazań klinicznych. W ramach monitorowania w kierunku TLS, u pacjentów należy wykonywać panel badań biochemicznych co tydzień w czasie pierwszego cyklu leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych. Leczenie lenalidomidem można kontynuować (utrzymując dawkę) u pacjentów z laboratoryjnymi cechami TLS lub TLS objawowym stopnia 1. Można też, w zależności od uznania lekarza, zmniejszyć dawkę o jeden poziom i kontynuować podawanie lenalidomidu. Należy stosować intensywne nawadnianie

### Opis komparatora- lenalidomid

dożylnie i odpowiednie leczenie farmakologiczne zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania zaburzeń elektrolitowych. W celu złagodzenia hiperurykემii konieczne może być leczenie z zastosowaniem rasburykazy. Hospitalizacja pacjenta zależy od uznania lekarza. U pacjentów z TLS objawowym stopnia 2-4 należy przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać panel badań biochemicznych co tydzień lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylnie i odpowiednie leczenie farmakologiczne zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania zaburzeń elektrolitowych. Leczenie rasburykazą i hospitalizacja zależą od uznania lekarza. Gdy objawy TLS ulegną złagodzeniu do stopnia 0, można wedle uznania lekarza wznowić leczenie lenalidomidem w następnej niższej dawce (patrz punkt 4.4 ChPL).

*Reakcja pozoranej progresji nowotworu (tumour flare reaction, TFR)*

W zależności od uznania lekarza u pacjentów, u których wystąpiła reakcja TFR 1. lub 2. stopnia, lenalidomid można nadal stosować bez przerw i zmiany dawkowania. Podobnie w zależności od uznania lekarza można stosować leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), leczenie kortykosteroidami o ograniczonym czasie działania i (lub) leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi. U pacjentów z reakcją TFR 3. lub 4. stopnia należy przerwać leczenie lenalidomidem i rozpocząć leczenie z zastosowaniem NLPZ, kortykosteroidów i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Gdy objawy reakcji TFR ulegną złagodzeniu do  $\leq$  1. stopnia, należy wznowić leczenie lenalidomidem w tej samej dawce do końca cyklu. Pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji TFR 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4 ChPL).

*Wszystkie wskazania*

W przypadku wystąpienia działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w niższej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu  $\leq$  2., w zależności od decyzji lekarza. W przypadku wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia lenalidomidem. Leczenie lenalidomidem należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki o nasileniu 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksycznej 11 rozplywnej martwicy naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznowiać po ich ustąpieniu.

Szczególne populacje

- Dzieci i młodzież: Produktu leczniczego Kleder nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na kwestie bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pacjenci w podeszłym wieku: Aktualnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2. Lenalidomid stosowano w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat, oraz u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w wieku do 88 lat (patrz punkt 5.1 ChPL). Ze względu na większe prawdopodobieństwo ograniczonej wydolności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność dobierając dawkę. Wskazane byłoby także kontrolowanie czynności nerek. Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu Pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie zbadać przed decyzją o leczeniu (patrz punkt 4.4 ChPL). U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem dawka początkowa deksametazonu wynosi 20 mg na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymywali lenalidomid, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia. Leczenie skojarzone lenalidomidem było gorzej tolerowane u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 75 lat niż u pacjentów młodszych. W grupie tej większy odsetek pacjentów przerwał leczenie w związku z nietolerancją (działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia oraz ciężkie działania niepożądane) w porównaniu do pacjentów w wieku < 75 lat.

Opis komparatora- lenalidomid	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Szpiczak mnogi</i>: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia Odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku 65 lub starszych nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane.</li> <li>○ <i>Zespoły mielodysplastyczne</i>: Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku powyżej 65 lat, a pacjentami młodszymi.</li> <li>○ <i>Chłoniak z komórek płaszczka</i>: U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat lub starszymi, a pacjentami w wieku poniżej 65 lat.</li> <li>○ <i>Chłoniak grudkowy</i>: U pacjentów z chłoniakami grudkowymi leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna wśród pacjentów w wieku 65 lat lub starszych i pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Nie zaobserwowano ogólnej różnicy w skuteczności między tymi dwiema grupami wiekowymi.</li> <li>● <u><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i></u>: Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja leczenia (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki, wskazane jest kontrolowanie czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem z komórek płaszczka lub chłoniakiem grudkowym nie jest konieczna modyfikacja dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące modyfikacje dawki. Nie ma doświadczeń pochodzących z badań klinicznych III fazy dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. <i>End Stage Renal Disease</i>, ESRD) (klirens kreatyniny &lt; 30 ml/min., konieczność dializowania).</li> <li>● <u><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i></u>: Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.</li> </ul>
	<p><b>Sposób podawania</b></p> <p>Podanie doustne. Produkt leczniczy Kleder w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. W celu wyjęcia kapsułki z blistra kapsułkę należy nacisnąć tylko z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>● Kobiety w ciąży.</li> <li>● Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6 ChPL).</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>W przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy przed rozpoczęciem leczenia zapoznać się z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.</p> <p><b>Ostrzeżenie dotyczące ciąży</b></p> <p>Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do wad opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3 ChPL). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można się spodziewać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## Opis komparatora- lenalidomid

Kryteria definiujące kobiety niezdolne do zajścia w ciążę: Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za zdolną do zajścia w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek  $\geq 50$  lat i naturalny brak menstruacji przez  $\geq 1$  rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę),
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa,
- przebyta obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia,
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

## Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

- pacjentka rozumie przewidywane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka,
- pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia,
- nawet jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji,
- pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji;
- pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia ciąży,
- pacjentka rozumie potrzebę rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego,
- pacjentka rozumie potrzebę i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych przynajmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów,
- pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem lenalidomidu.

W przypadku mężczyzn przyjmujących lenalidomid dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w ludzkim nasieniu w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz że jest niewykrywalny w ludzkim nasieniu po 3 dniach od zakończenia podawania substancji czynnej zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2 ChPL). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy mężczyźni przyjmujący lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- zrozumieć przewidywane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę,
- zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosującą skutecznych środków antykoncepcyjnych (nawet jeżeli mężczyzna w przeszłości poddał się zabiegowi wazektomii) w czasie leczenia i przez co najmniej 7 dni od podania ostatniej dawki i (lub) zakończenia leczenia,
- rozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje produkt leczniczy Kleder lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Kleder, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego. Zaleca się także, by partnerka pacjenta została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady.

W przypadku kobiet w okresie rozrodczym lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia,
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

## Opis komparatora- lenalidomid

**Antykoncepcja**

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzonej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika ochrony zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady: implant, system domaciczny (IUS) uwalniający lewonorgestrel, - octan medroksyprogesteronu w postaci depot, sterylizacja przez podwiązanie jajowodów, pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia; doustny preparat hamujący owulację w tabletkach, zawierający tylko progestagen (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, przyjmujących lenalidomid w monoterapii, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5 ChPL). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożony doustny środek antykoncepcyjny, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4-6 tygodni po zakończeniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może obniżyć skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5 ChPL).

Implanty i systemy domaciczne uwalniające lewonorgestrel wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich zakładania oraz nieregularnych krwawień z dróg rodnych. Należy rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią. Zwykle nie zaleca się stosowania wkładek wewnątrzmacicznych uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich zakładania i utratę krwi podczas menstruacji, co może pogorszyć stan pacjentek z neutropenią lub trombocytopenią.

**Testy ciążowe**

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę konieczne jest wykonywanie pod nadzorem personelu medycznego testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z lokalną praktyką i poniższym opisem. Wymóg ten obejmuje także kobiety zdolne do zajścia w ciążę, które utrzymują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W sytuacji idealnej wykonanie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinny mieć miejsce tego samego dnia. Lenalidomid powinien być wydawany kobietom zdolnym do zajścia w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania.

**Przed rozpoczęciem leczenia**

Konieczne jest przeprowadzenie testu ciążowego pod nadzorem personelu medycznego w trakcie wizyty, podczas której przepisany został lenalidomid lub na 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia lenalidomidem. Obserwacja i zakończenie leczenia Test ciążowy wykonywany pod nadzorem personelu medycznego musi być powtarzany przynajmniej co 4 tygodnie, w tym przynajmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisano lek, lub 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek.

**Dodatkowe środki ostrożności**

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwracali wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia, w celu bezpiecznego ich usunięcia. Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi. Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6 ChPL).

### Opis komparatora- lenalidomid

#### Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące przewidywanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówki na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi informować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych dotyczących wskazań, co ma na celu dokładne kontrolowanie wykorzystania produktu poza zarejestrowanymi wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej wykonanie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinny mieć miejsce tego samego dnia. Kobiętom zdolnym do zajścia w ciążę lek należy wydać w ciągu 7 dni od wystawienia recepty, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego przeprowadzonego pod nadzorem personelu medycznego. Kobiętom zdolnym do zajścia w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2 ChPL), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

#### Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- *Zawał mięśnia sercowego* U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawały mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, głównie w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni zostać poddani dokładnej obserwacji oraz należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich poddających się modyfikacji czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).
- *Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic* U pacjentów ze na szpiczakiem mnogim leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej). Niższe ryzyko wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych obserwowano w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczą leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w ramach leczenia skojarzonego (patrz punkty 4.5 oraz 4.8 ChPL). Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem to ryzyko było mniejsze. Częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic była mniejsza u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w ramach leczenia skojarzonego. W związku z tym pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka podlegających modyfikacji (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody choroby zakrzepowo-zatorowej mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid i deksametazon. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl należy zakończyć leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-

### Opis komparatora- lenalidomid

zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki kończyn górnych lub dolnych. Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta. Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta za pomocą terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Podczas leczenia lenalidomidem pacjent powinien kontynuować terapię przeciwzakrzepową

- **Nadciśnienie płucne** U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lenalidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.
- **Neutropenia i trombocytopenia** Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W ramach monitorowania pacjenta w kierunku cytopenii należy przed rozpoczęciem leczenia oznaczyć pełną morfologię krwi, w tym wzór osetkowy leukocytów, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, a następnie powtarzać te oznaczenia co tydzień przez 8 pierwszych tygodni leczenia lenalidomidem, a później co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą badania kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym badania kontrolne należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze 3 tygodnie 1. cyklu (trwającego 28 dni), co 2 tygodnie od 2. do 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie jego dawki (patrz punkt 4.2 ChPL). W przypadku wystąpienia neutropenii lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienie z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym

#### Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS (patrz punkt 4.8). Lekarze przepisujący lek powinni poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznawiać leczenia przerwane z powodu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy rozważyć, w zależności od stopnia ciężkości tych reakcji, przerwanie lub zakończenie leczenia. Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

#### Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano zwiększenie częstości występowania drugich nowotworów pierwotnych 22 (ang. SPM – second primary malignancies) (3,98 na 100 osobolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 osobolat). Nieinwazyjne SPM obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. W większości przypadków inwazyjne SPM to guzy lite. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u osób otrzymujących lenalidomid w

### Opis komparatora- lenalidomid

skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu do pacjentów leczonych melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat). Obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości występowania drugich nowotworów pierwotnych o charakterze litym u pacjentów otrzymujących lenalidomid (9 cykli) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,57 na 100 osobolat) w porównaniu do pacjentów leczonych melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,74 na 100 osobolat). U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy, nie wzrosła częstość występowania hematologicznych SPM (0,16 na 100 osobolat) w porównaniu do pacjentów otrzymujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (0,79 na 100 osobolat). Obserwowano 1,3-krotne zwiększenie częstości występowania SPM w postaci guzów litych u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy (1,58 na 100 osobolat) w porównaniu do pacjentów leczonych talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,19 na 100 osobolat). U pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00 – 0,16 na 100 osobolat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21 – 1,04 na 100 osobolat. Zwiększenie ryzyka występowania drugich nowotworów pierwotnych związane z lenalidomidem jest również istotny w przypadku NDMM po przeszczepie komórek macierzystych. Mimo że to ryzyko nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając lub stosując lenalidomid w takim przypadku. Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie AML, MDS i nowotworów z limfocytów B (w tym chłoniaka Hodgkina), wynosiła 1,31 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 0,58 na 100 osobolat w grupie placebo (1,02 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 1,36 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 1,05 na 100 osobolat w grupie placebo (1,26 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu melfalanem w dużych dawkach i ASCT należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych w kierunku drugich nowotworów pierwotnych oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

#### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostrą niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestazyjne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestazyjne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności polekowej jest nieznan, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka. Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby potwierdzone wynikami testów były w zasadzie bezobjawowe i ustępowały po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki. Lenalidomid jest wydalany przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności. Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby – aktualnie lub w wywiadzie – lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi o znanym działaniu zaburzającym czynność wątroby.

#### Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, w tym zapalenie płuc. Wyższą częstość zakażeń obserwowano u pacjentów z NDMM niekwalifikujących się do przeszczepu w przypadku leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w przypadku leczenia według schematu MPT oraz u pacjentów z NDMM po ASCT, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia  $\geq 3$ . stopnia występowały w kontekście neutropenii u mniej niż jednej trzeciej pacjentów. Pacjenci ze znanym ryzykiem zakażenia powinni być ściśle monitorowani. Wszystkich pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.) pilnie skontaktowali się z lekarzem, co pozwoli na wczesne podjęcie leczenia i w efekcie na złagodzenie choroby.

## Opis komparatora- lenalidomid

**Reaktywacja zakażenia wirusowego**

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji zakażenia wirusem półpaśca lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem. W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsianego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania lenalidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, w rzadkich przypadkach zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia lenalidomidem oraz wprowadzeniem odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem testów w kierunku zakażenia wirusem HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności w przypadku stosowania lenalidomidu u pacjentów zakażonych w przeszłości wirusem HBV, w tym u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał anty-HBc, ale ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBsAg. Pacjentów tych należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV przez cały okres leczenia.

**Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia**

Podczas stosowania lenalidomidu odnotowano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. PML – progressive multifocal leukoencephalopathy), w tym przypadki śmiertelne. Występowanie PML notowano w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem. Najczęściej przypadki te zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub u tych, u których wcześniej stosowano inną chemioterapię immunosupresyjną. Zadaniem lekarza jest regularne kontrolowanie pacjenta oraz uwzględnianie PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarz powinien również doradzić pacjentowi, że należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunowi o odbywanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy. Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, diagnostyce metodą rezonansu magnetycznego mózgu i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu wykrycia obecności DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z oceną w kierunku zakażenia wirusem JCV. Negatywne wyniki PCR JCV nie wykluczają PML. Jeśli nie można postawić alternatywnej diagnozy, wskazane mogą być dalsze obserwacje oraz wykonanie dodatkowych badań. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu wykluczenia tego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy trwale odstawić lenalidomid.

**Zaćma**

Zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku.

**Substancje pomocnicze**

Produkt leczniczy Kleder w kapsułkach zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Leczenie produktem Kleder powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

### 10.4.5.2.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie terapia lenalidomidem jest finansowana ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.

### 10.4.5.3 Piksatron

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Pixurvi z dnia 9 listopad 2021 r. (ChPL Pixurvi 2021).

Tabela 27. Opis komparatora – piksantron.

Opis komparatora – piksantron	
Zagadnienia rejestracyjnej	<p>Podmiot odpowiedzialny Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francja</p> <p>Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu EU/1/12/764/001</p>
Daty	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 maja 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06 czerwca 2019 r. Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 9 listopad 2021 r.</p>
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, antracykliny i ich pochodne
Kod ATC	L01DB11
Dostępne preparaty	Pixurvi 29 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## Opis komparatora – piksantron

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p>
	<p><b>Mechanizm działania</b></p> <p>Substancją czynną produktu Pixuvri jest piksantron, antracenedion o działaniu cytotoksycznym. W przeciwieństwie do zarejestrowanych antracyklin (doksorubicyna i inne) i antracenedionów (mitoksantron), piksantron jest jedynie słabym inhibitorem topoizomazy II. Ponadto w przeciwieństwie do antracyklin i antracenedionów piksantron bezpośrednio alkiluje DNA tworząc trwałe związki addycyjne z DNA i prowadząc do przerwania podwójnej nici. Ponadto z powodu wbudowania heteroatomu azotu do pierścienia i braku grup ketonowych piksantron ma mniejszy potencjał wytwarzania reaktywnych form tlenu wiążących żelazo i tworzenia metabolitów alkoholu, które uważa się za odpowiedzialne za działania kardi toksyczne antracyklin. Z uwagi na swą unikalną budowę, w modelach zwierzęcych piksantron wywierał minimalny wpływ kardi toksyczny w porównaniu z doksorubicyną i mitoksantronem. We wszechstronnej retrospektywnej analizie PK/PD populacji z badań fazy 1 i badań dotyczących schematów leczenia skojarzonego (faza 1/2) wykryto związek pomiędzy ekspozycją na produkt Pixuvri, a czasem przeżycia bez progresji choroby i neutropenią stopnia 2.- 3.</p> <p><b>Właściwości farmakokinetyczne</b></p> <p><b>Wchłanianie</b></p> <p>Po podaniu dożylnym stężenie piksantronu w osoczu osiągnęło maksimum pod koniec wlewu i następnie obniżało się w sposób wielowykładniczy. Farmakokinetyka produktu Pixuvri była niezależna od dawki w zakresie dawek od 3 mg/m<sup>2</sup>pc. do 105 mg/m<sup>2</sup>pc. i nie obserwowano istotnych różnic podczas podawania produktu leczniczego w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Z analizy danych farmakokinetycznych populacji dla docelowej zarejestrowanej dawki 50 mg/m<sup>2</sup>pc. piksantronu mediana ekspozycji w czasie 28-dniowego cyklu wyniosła 6320 ng.godz./ml (90% CI,5990-6800 ng.godz./ml), dla 3 dawek podanych w cyklu 4 tygodniowym.</p> <p><b>Dystrybucja</b></p> <p>Produkt Pixuvri ma dużą objętość dystrybucji równą 25,8 l i w około 50% wiąże się z białkami osocza.</p> <p><b>Metabolizm</b></p> <p>Głównymi produktami biotransformacji piksantronu są acetylowane metabolity. Jednakże <i>in vitro</i> konwersja piksantronu do acetylowanych metabolitów przez NAT1 lub NAT2 była bardzo ograniczona. W moczu u ludzi związek był głównie wydalany w postaci niezmienionej i wykryto bardzo małe ilości metabolitów acetylowanych fazy 1 i fazy 2. Zatem nie wydaje się, by metabolizm stanowił ważną drogę eliminacji piksantronu. Acetylowane metabolity były farmakologicznie nieaktywne i metabolicznie stabilne.</p> <p><b>Eliminacja</b></p> <p>Całkowity klirens piksantronu z osocza jest umiarkowany do wysokiego i wynosi 72,7 l/godz., wydalanie nerkowe związku jest małe i stanowi mniej niż 10% podanej dawki w czasie 0-24 godzin. Okres półtrwania wynosił od 14,5 godzin do 44,8 godzin- średnio 23,3 ± 8,0 (n=14, CV=34%); mediana- 21,2 godziny. Z powodu ograniczonego wkładu klirensu nerkowego, klirens z osocza jest głównie pozanerkowy. Produkt Pixuvri może być metabolizowany w wątrobie i (lub) wydalany z żółcią. Ponieważ metabolizm wydaje się być ograniczony, wydalanie z żółcią niezmienionego piksantronu może być główną drogą eliminacji. Klirens wątrobowy odpowiada w przybliżeniu przepływowi osocza przez wątrobę, co wskazuje na duży stopień wydalania przez wątrobę i zatem skuteczną eliminację macierzystej substancji czynnej. Możliwe jest, że pobór piksantronu przez wątrobę jest pobudzany przez aktywne transportery OTC1, a wydalanie z żółcią przez P-gp i BCRP. <i>In vitro</i> piksantron miał tylko niewielką zdolność lub był pozbawiony zdolności hamowania mechanizmu transportu przez P-gp, BCRP i BSEP. Piksantron hamował pobudzany przez OTC1 transport metforminy <i>in vitro</i>, ale <i>in vivo</i> w stężeniach istotnych klinicznie nie należy spodziewać się wpływu hamującego OTC1. <i>In vitro</i> piksantron był słabym inhibitorem transporterów poboru OATP1B1 i OATP1B3.</p> <p><b>Liniowość lub nielineowość</b></p> <p>Udowodniono, że farmakokinetyka piksantronu jest liniowa w szerokim zakresie dawek od 3 mg/m<sup>2</sup>pc. do 105 mg/m<sup>2</sup>pc.</p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym



## Opis komparatora – piksantron

## Wskazanie

**Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne**

Obserwowano związek pomiędzy ekspozycją osoczną na piksantron, a liczbą neutrofilów.

Produkt Pixuvri jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu wielokrotnie nawracającego lub opornego na leczenie, agresywnego chłoniaka niezrębnocznego z komórek B (ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) u osób dorosłych. Nie udowodniono korzyści z leczenia piksantronem stosowanym w piątej lub dalszej linii chemioterapii u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie.

**Dawkowanie**

Zalecana dawka wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. piksantronu w dniach 1., 8. i 15. każdego 28-dniowego cyklu przez maksymalnie 6 cykli.

Uwaga:

W UE zalecana dawka odnosi się do substancji czynnej- zasady (piksantronu). Obliczenie indywidualnej dawki, którą należy podać pacjentowi należy wykonać na podstawie mocy roztworu po rekonstytucji zawierającego 5,8 mg/ml piksantronu oraz zalecanej dawki 50 mg/m<sup>2</sup> pc. W niektórych testach klinicznych i publikacjach zalecaną dawkę oparto na formie soli (dimaleinianu piksantronu). Jednakże przed rozpoczęciem każdego cyklu dawkę można dostosować na podstawie najniższych wartości parametrów hematologicznych lub maksymalnej toksyczności obserwowanych w trakcie poprzedzającego cyklu leczenia. Ilość produktu Pixuvri w miligramach, którą należy podać, ustala się na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Wielkość powierzchni ciała pacjenta ustala się za pomocą standardowo stosowanych metod obliczania powierzchni ciała z wykorzystaniem masy ciała mierzonej w pierwszym dniu każdego cyklu. Należy zachować ostrożność u otyłych pacjentów jako, że dane dotyczące dawkowania w oparciu o wielkość powierzchni ciała w tej grupie pacjentów są bardzo ograniczone.

*Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki*

Dostosowanie dawki i czas podawania kolejnych dawek należy ustalać w oparciu o ocenę kliniczną w zależności od stopnia i czasu trwania supresji szpiku kostnego. W kolejnych cyklach leczenia można zazwyczaj stosować wcześniej podawaną dawkę, jeśli liczby krwinek białych i płytek krwi powróciły do poziomów możliwych do zaakceptowania. Jeśli w pierwszym dniu któregoś z cykli bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *Absolute Neutrofil Count*, ANC) wynosi < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l lub liczba płytek krwi wynosi < 75 x 10<sup>9</sup>/l, zaleca się odroczenie leczenia do momentu, kiedy ANC powróci do wielkości ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, a liczba płytek krwi do wielkości ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.

**Szczególne grupy pacjentów**

- *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.
- *Pacjenci w podeszłym wieku:* Nie ma potrzeby specjalnego dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).
- *Zaburzenie czynności nerek:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenci ze stężeniem kreatyniny w osoczu przekraczającym ponad > 2-krotnie górną granicę normy byli wykluczeni z badań z randomizacją. Dlatego podczas stosowania produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność.
- *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Pixuvri u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym produkt Pixuvri należy stosować z ostrożnością. Nie zaleca się stosowania produktu Pixuvri u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wydzielniczej wątroby (patrz punkt 4.3 ChPL).
- *Pacjenci w złym stanie ogólnym:* Obecnie brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów w złym stanie ogólnym (ECOG >2). Podczas leczenia takich pacjentów należy zachować ostrożność.

**Sposób podawania**

## Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

Opis komparatora – piksantron	
Przeciwwskazania	<p>Produkt Pixuvri przeznaczony jest wyłącznie do stosowania dożylnego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dokanałowego. Produkt Pixuvri jest przeznaczony do podawania w powolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml. Instrukcje dotyczące rozpuszczania i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w punkcie 6.6 ChPL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na dimaleinian piksantronu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;</li> <li>• uodpornienie żywą szczepionką wirusową;</li> <li>• głęboka supresja szpiku kostnego;</li> <li>• ciężkie zaburzenia czynności wątroby.</li> </ul>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Przed każdym pierwszorazowym leczeniem produktem Pixuvri należy przeprowadzić dokładną ocenę wyjściową liczby komórek krwi, stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy i czynności serca określonej na podstawie wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).</p> <p><b>Supresja szpiku kostnego</b></p> <p>Może dojść do ciężkiej supresji szpiku kostnego. U pacjentów leczonych produktem Pixuvri może dojść do supresji szpiku kostnego (neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia i limfopenia) z neutropenią jako dominującym objawem. Przy zalecanym dawkowaniu i schemacie podawania neutropenia jest zazwyczaj przemijająca, osiąga najniższy poziom w dniach 15.-22. po podaniu leku w dniach 1., 8. i 15. i zazwyczaj ustępuje do 28. dnia cyklu. Konieczne jest uważne monitorowanie liczby komórek krwi, w tym leukocytów, krwinek czerwonych, płytek krwi i bezwzględnej liczby neutrofilów. Można zastosować rekombinowane hematopoetyczne czynniki wzrostu zgodnie z oficjalnymi wytycznymi lub wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO). Należy rozważyć konieczność dostosowania dawki (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><b>Kardiotoksyczność</b></p> <p>W trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri może dojść do zaburzeń czynności serca, takich jak spadek LVEF lub prowadząca do zgonu zastoinowa niewydolność serca (ang. <i>congestive heart failure</i>, CHF). Czynna lub nieaktywna choroba sercowo-naczyniowa, wcześniejsze leczenie antracyklinami lub antracenedionami, wcześniej lub jednocześnie stosowana radioterapia okolicy śródpiersia lub jednoczesne stosowanie innych kardiotoksycznych produktów leczniczych mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na serce. Kardiotoksyczność po produkcie Pixuvri może wystąpić niezależnie od tego, czy obecne są sercowe czynniki ryzyka. U pacjentów z chorobą serca lub czynnikami ryzyka, takimi jak wyjściowa wielkość LVEF &lt; 45% w badaniu za pomocą wielobramkowej angiografii radioizotopowej (MUGA), klinicznie istotne nieprawidłowości sercowo-naczyniowe [odpowiadające klasie 3. i 4. wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Chorób Serca (NYHA)], zawał mięśnia sercowego w okresie ostatnich 6 miesięcy, poważne zaburzenia rytmu serca, nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze, niestabilna dławica piersiowa lub wcześniejsze leczenie doxorubicyną w dawce skumulowanej powyżej 450 mg/m<sup>2</sup>pc. lub jej równoważnikiem należy przeprowadzić dokładną analizę korzyści do ryzyka przed włączeniem leczenia produktem Pixuvri. Czynność serca należy monitorować przed rozpoczęciem oraz podczas leczenia produktem Pixuvri. Jeśli w trakcie leczenia stwierdzi się toksyczny wpływ na serce, należy ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia produktem Pixuvri.</p> <p><b>Wtórny proces nowotworowy</b></p> <p>Rozwój procesów nowotworowych, takich jak wtórna ostra białaczka szpikowa (ang. <i>acute myeloid leukaemia</i>, AML) lub zespół mielodysplastyczny (ang. <i>myelodysplastic syndrome</i>, MDS), jest dobrze opisanym ryzykiem związanym z chemioterapią zawierającą antracykliny lub inne inhibitory topoizomerazy II. Wtórne procesy nowotworowe, w tym ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny, mogą wystąpić podczas lub po zakończeniu leczenia produktem Pixuvri.</p> <p><b>Zakażenie</b></p>

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

## Opis komparatora – piksantron

Podczas badań klinicznych zgłaszano zakażenia, takie jak zapalenie płuc, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie oskrzeli i posocznica (patrz punkt 4.8 ChPL). Zakażenia wiązały się z hospitalizacją, wstrząsem septycznym i zgonem. Bardziej podatni na zakażenia są pacjenci z neutropenią, jednakże w badaniach klinicznych nie odnotowano zwiększonej częstości występowania atypowych, trudnych do wyleczenia zakażeń, takich jak ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze lub zakażenia drobnoustrojami oportunistycznymi, takimi jak *Pneumocystis jiroveci*. Produktu Pixuvri nie należy podawać pacjentom z trwającymi ciężkimi zakażeniami, u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia i u osób ze współistniejącymi schorzeniami, które mogą dodatkowo zwiększać podatność na występowanie ciężkich zakażeń.

**Zespół lizy guza**

Produkt Pixuvri może wywoływać hiperurykemię w wyniku intensywnego katabolizmu puryn, który towarzyszy wywołanej przez lek szybkiej lizie komórek nowotworowych (zespół lizy guza) i może prowadzić do rozwoju zaburzeń równowagi elektrolitowej, co może być przyczyną uszkodzenia nerek. U pacjentów w wysokim ryzykiem wystąpienia lizy guza (zwiększona aktywność LDH, duża objętość guza, wysokie wyjściowe stężenie kwasu moczowego lub fosforanów w osoczu) należy oznaczać stężenie kwasu moczowego, potasu, fosforanu wapnia i kreatyniny we krwi po zakończeniu leczenia. Nawodnienie, alkalizacja moczu i profilaktyka za pomocą allopurynolu lub innych środków w celu zapobiegania hiperurykემii mogą zminimalizować możliwe powikłania zespołu lizy guza.

**Immunizacja**

Uodpornianie stosowane w czasie leczenia produktem Pixuvri może być nieskuteczne. Z uwagi na immunosupresję związaną z leczeniem produktem Pixuvri uodpornianie żywymi szczepionkami wirusowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 ChPL).

**Wynacznienie**

W przypadku wystąpienia wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć ponownie przez inną żyłę. Właściwości nie wywołujące powstawania pęcherzy produktu Pixuvri sprawiają, że ryzyko wystąpienia reakcji miejscowej po wynacznieniu jest minimalne.

**Zapobieganie reakcjom nadwrażliwości na światło**

Istnieje ryzyko nadwrażliwości na światło na podstawie danych z badań nieklinicznych *in vitro* oraz *in vivo*. Zgłoszono jeden przypadek reakcji nadwrażliwości na światło w programie badań klinicznych, uznany za niezbyt ciężki, który ustąpił bez następstw. Jako środek ostrożności należy poradzić pacjentom przestrzeganie zasad ochrony przed słońcem, takich jak noszenie odzieży chroniącej przed słońcem i stosowanie filtrów słonecznych. Ponieważ większość reakcji nadwrażliwości na światło wywołanych przez produkty lecznicze jest spowodowanych przez fale o długości w zakresie promieniowania UV-A, zaleca się stosowanie filtrów absorbujących promieniowanie UV-A.

**Pacjenci stosujący dietę z ograniczeniem sodu**

Po rozcieńczeniu produkt leczniczy zawiera około 1000 mg (43 mmol) sodu na dawkę. Należy to uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z ograniczeniem sodu.

Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji

Produkt Pixuvri powinien podawać lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych przy zapewnionym dostępie do aparatury umożliwiającej regularne monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych w trakcie leczenia i po leczeniu (patrz punkt 6.6 ChPL). Przed każdym pierwszorazowym leczeniem produktem Pixuvri należy przeprowadzić dokładną ocenę wyjściową liczby komórek krwi, stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy, stężenia kreatyniny w surowicy i czynności serca określonej na podstawie wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

Columvi (glofitamab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy zostali poddani dwóm lub więcej terapiom układowym

#### 10.4.5.3.1 Obecny sposób finansowania komparatora

Obecnie piksantron jest finansowana ze środków publicznych (MZ 11/12/2023). Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 2.8.2 oraz załącznikach 10.1 i 10.2.

## 10.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, projekt metodologiczny
[REDAKTOR]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz: ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia
[REDAKTOR]	opis problemu decyzyjnego
[REDAKTOR]	oszacowanie liczebności populacji docelowej, zakres analiz ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia

### Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	18
Tabela 2. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor ( <i>PTOK 2020a</i> ).....	22
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor ( <i>PTOK 2020a</i> ). ....	23
Tabela 4. Międzynarodowy Indeks Progностyczny IPI - dla chorych z chłoniakami wielkokomórkowymi rozlanymi. ....	25
Tabela 5. 4. Współczynniki zachorowalności i umieralności na chłoniaki nieziarnicze rozlane w Polsce w 2020 r. ( <i>KRN 2023</i> ). ....	26
Tabela 6. Obciążenie chorobowe spowodowaną rozpoznaniem ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) ( <i>AOTMiT Breyanzi 2023</i> ). ....	27
Tabela 7. Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych.....	31
Tabela 8. Warunki finansowania leków udostępnianych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do <i>MZ 11/12/2023</i> ) chorym na DLBCL.....	37
Tabela 9. Warunki finansowania piksantronu udostępnianego w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85) (załącznik B.12.FM do <i>MZ 11/12/2023</i> ) chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85). ....	38
Tabela 10. Oszacowanie liczebności populacji docelowej. ....	45
Tabela 11. Opis ocenianej interwencji – Columvi (glofitamab).....	46
Tabela 12. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Columvi. ....	55
Tabela 13. Częstości stosowania poszczególnych terapii w rozpatrywanym wskazaniu ( <i>BIA Columvi 2024</i> ). ....	62

Tabela 14. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	64
Tabela 15. Kryteria PICOS.....	66
Tabela 16. Leki refundowane w Polsce w leczeniu DLBCL w ramach programu lekowego (MZ 11/12/2023).....	70
Tabela 17. Leki refundowane w Polsce w leczeniu DLBCL w ramach katalogu chemioterapii (MZ 11/12/2023)....	71
Tabela 18. Aktualnie obowiązujący program lekowy (MZ 11/12/2023).....	95
Tabela 19. Wnioskowany program lekowy. ....	116
Tabela 20. Opis komparatora – tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem.....	139
Tabela 21. Opis komparatora – polatuzumabu wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem. ....	145
Tabela 22. Opis komparatora – terapia CAR-T tisagenlecleucel. ....	152
Tabela 23. Opis komparatora – terapia CAR-T aksykabtagen cyloleucel.....	160
Tabela 24. Opis komparatora – bendamustyna w skojarzeniu z rytuksymabem.....	169
Tabela 25. Opis komparatora.....	184
Tabela 26. Opis komparatora – lenalidomid. ....	185
Tabela 27. Opis komparatora – piksantron.....	199

## Spis Wykresów

Wykres 1. Zachorowalność na chłoniaka nieziarniczego rozlanego w Polsce (dane historyczne KRN) .....43

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT Breyanzi 2023** AOTMiT. Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B (DLBCL) po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Opracowanie analityczne. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 3/2023. Data ukończenia: 10.03.2023. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/3\\_Breyanzi%20DLBCL\\_reopr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/3_Breyanzi%20DLBCL_reopr.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- AOTMiT Polivy 2021** AOTMiT. 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)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.8.2021. Data ukończenia: 14.05.2021 r. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/045/AWA/45\\_AWA\\_OT.4231.8.2021\\_Polivy\\_14.05.2021\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/045/AWA/45_AWA_OT.4231.8.2021_Polivy_14.05.2021_BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWTTC 2023** AWTTC. Glofitamab (Columvi®). Reference numer 4832. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/glofitamab-columvi/>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- BIA Columvi 2024** Analiza wpływu na budżet. Columvi. Aestimo sc. Kraków 2024
- CADTH 2024** CADTH. Generic Name: glofitamab. Project Number: PC0320-000. Dostępne online pod adresem: <https://www.cadth.ca/glofitamab>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- ChPL Bendamustine Accord 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Bendamustine Accord z dnia 13 października 2021. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Columvi 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Columvi z dnia 3 stycznia 2024 r. - EMEA/H/C/005751/IB/0001
- ChPL Kleder 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kleder z dnia 30 czerwca 2023 r. Dostępne on-line pod adresem: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>
- ChPL Kymriah 2024** Charakterystyka Produktu Leczniczego Kymriah z dnia 26 kwietnia 2023 r. - R/0068



- ChPL MabThera 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera z dnia 16 sierpnia 2023 r. - PSUSA/00002652/202211
- ChPL Minjuvi 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Minjuvi z dnia 24 lipca 2023 r. - EMEA/H/C/005436/R/0009
- ChPL Pixurvi 2021** Charakterystyka Produktu Leczniczego Pixurvi z dnia 9 listopad 2021 r. - N/0050
- ChPL Polivy 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Polivy z dnia 20 marca 2023 r. - N/0022
- ChPL Yescarta 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Yescarta z dnia 14 grudnia 2023 r. - II/0065
- EMA 2016** Wytuczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi – stosowanie punktów końcowych typu PROs, dokument EMA z 2016 r.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EMA 2017** Wytuczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. (a trakcie aktualizacji). Dostępne online pod adresem:  
[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)  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EMA 2023** EMA. Orphan designation: Overview. Dostępne online pod adresem:  
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EPAR Columvi 2023** EMA EPAR Columvi (glofitamab). Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/columvi-epar-public-assessment-report_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EPAR Tepkinly 2023** EMA EPAR Tepkinly (epcoritamab). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tepinkly>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- EPAR Zynlonta 2023** EMA EPAR Zynlonta (lonkastuksymabu teryzyna). Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynlonta>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- ESMO 2015** Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2015; 26: 116–125. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- ESMO 2018** Buske C., Hutchings M., Ladetto M. et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the

elderly patient with malignant lymphoma. *Annals of Oncology* 2018; 29: 544–562. Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194473/https://www.esmo.org/guidelines/haematologicalmalignancies/elderly-patient-with-malignant-lymphoma>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

**ESMO 2020** ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and aggressive T-cell lymphomas, ESMO Recommendations 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/haematologicalmalignancies-dlbcl-mcl-and-aggressive-t-cell-lymphoma-in-the-second-phase-of-the-covid-19-pandemic-esmoeha> Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

**Garcia 2018** Garcia J, Gitlin M, Snyder S, McMorro D, Bonafede MM, Tkacz J, Treatment Patterns and Costs Associated with Diffuse Large B-Cell Lymphoma—A Retrospective Analysis of Claims, USA, 2018

**Gatwood 2022** Gatwood J, Masaquel A, Ross R, Sheinson D, Hossain F, Li J, James C, Fox D. Total Cost of Care in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 7906–7907

**G-BA 2023** G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien).

Dostępne online pod adresem:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

**HAS 2023** HAS. COLUMVI (glofitamab) - Lymphome diffus à grande cellule B. DÉCISION D'ACCÈS PRÉ-COCE - Mis en ligne le 20 juil. 2023. Dostępne online pod adresem: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3453038/fr/columvi-glofitamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3453038/fr/columvi-glofitamab-lymphome-diffus-a-grande-cellule-b)

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

**Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

**ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016.

Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

**ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023). Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en> Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

**IQWiG 2023** IQWiG. [G23-17] Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. Letzte Aktualisierung 02.11.2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/projekte/g23-17.html>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

- KE Columvi 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI EUROPEJSKIEJ z dnia 7.7.2023 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Columvi - glofitamab”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostępne online pod adresem:  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/dec\\_159530\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230707159530/dec_159530_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- KRN 2023** Opracowanie własne na podstawie danych zamieszczonych w bazie Krajowy Rejestr Nowotworów Raporty. Dostępne online pod adresem: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- Ludvigsen 2022** A. Ludvigsen Al-Mashhadi, L. Hjort Jakobsen, P. de Nully Brown, A. Ortvad Gang, A.L.-Luise Thorsteinsson, K. Rasoul, J. Melchior Heissmann, M. Buch Tøstesen, M. N. Christoffersen, J. Jelacic, J. Bøgh Jørgensen, T. Thomsen, A. Dessau-Arp, A. PH Andersen, M. Frederiksen, Per T. Pedersen, M. Roost Clausen, J. Jørgensen, C. Bjørn Poulsen, T. Christoffer El-Galaly, T. S. Larsen, Outcome after 3rd Line Treatment for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Danish Population-Based Study, *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 6706–6707.
- Morrison 2019** Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, Hennenfent K, Eaddy M, Galaznik A. Evaluation of treatment patterns and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma in the USA. *Future Oncol.* 2019 Mar;15(9):1021-1034. doi: 10.2217/fo-2018-0788. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30757910.
- MPZ 2019** Mapy potrzeb zdrowotnych – dane za 2019 rok, Analiza struktury problemów zdrowotnych wg wskaźnika chorobowość (wartości bezwzględne w 2019 r.) dla populacji kobiet i mężczyzn w Polsce - wszystkie grupy wiekowe (populacja 38.4 mln osób)  
Dostęp pod linkiem: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/epidemiologia/epidemiologia-wersja-polska-gbd/>
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 11/12/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
- NCCN 1.2024** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 1.2024 — January 18, 2024.
- NCPE 2023** NCPE. Glofitamab (Columvi®). HTA ID: 23055. Dostępne online pod adresem:  
<https://www.ncpe.ie/glofitamab-columvi-hta-id-23055/>  
Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- NICE 2023** NICE. Glofitamab for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic treatments. Technology appraisal guidance [TA927]. Published: 17 October 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927>

Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.

- OPH 2021** Open Pharma House. Badanie ankietowe przeprowadzone na potrzeby wniosku dla produktu leczniczego Polivy (polatuzumab wedotyny), stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem u dorosłych chorych z nawrotowym/opornym chłoniakiem rozlanym z dużych komórek B, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. 2021. Dane niejawnie, dostarczone przez Wnioskodawcę.
- Paunescu 2022** Paunescu AC, Copie CB, Malak S, Gouill SL, Ribrag V, Bouabdallah K, et al. Quality of life of survivors 1 year after the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a LYSA study. *Ann Hematol.* 2022;101(2):317–32
- Phillips 2023** Phillips T, Lugtenburg P, Kalsekar A, Mutebi A, Wang A, Blaedel J, Kosa K, Martin S, Sacchi M, Kilavuz N, Thieblemont C. Improvements in Patient-Reported Outcomes in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Patients Treated With Epcoritamab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2023 Nov 27:S2152-2650(23)02183-3.
- PTOK 2020** PTOK. Warzocha K. 2.13. Chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Dostępne online pod adresem:  
[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.13.Chloniaki\\_rozlane\\_z\\_duzych\\_komorek\\_B\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.13.Chloniaki_rozlane_z_duzych_komorek_B_200520.pdf)  
 Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- PTOK 2020a** PTOK. Warzocha K, Lech-Marańda E. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostępne online pod adresem:  
[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.3.Ocena\\_stopnia\\_zaawansowania\\_i\\_odpowiedzi\\_na\\_leczenie\\_u\\_chorych\\_na\\_ch%C5%82oniaka\\_Hodgkina\\_i\\_ch%C5%82oniaki\\_nie-Hodgkin\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaawansowania_i_odpowiedzi_na_leczenie_u_chorych_na_ch%C5%82oniaka_Hodgkina_i_ch%C5%82oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf)  
 Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- SMC 2023** SMC. Medicine name: glofitamab (Columvi). SMC ID: SMC2614. Dostępne online pod adresem: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glofitamab-columvi-full-smc2614/>  
 Data ostatniego dostępu: 29.01.2024 r.
- Spira 2022** Spira A, Zhou X, Chen L, Gnanasakthy A, Wang L, Ungar D, Curiel R, Liao L, Radford J, Kahl B. Health-Related Quality of Life, Symptoms, and Tolerability of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022 Mar;22(3):158-168.
- Tholstrup 2011** Tholstrup D, Brown Pde N, Jurlander J, Bekker Jeppesen P, Groenvold M. Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with dose-dense chemotherapy is only affected temporarily. *Leuk Lymphoma.* 2011;52(3):400–8
- Yang 2021** Yang X, Laliberté F, Germain G, Raut M, Duh MS, Sen SS, Lejeune D, Desai K, Armand P. Real-World Characteristics, Treatment Patterns, Health Care Resource Use, and Costs of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the U.S. *Oncologist.* 2021 May;26(5):e817-e826. doi: 10.1002/onco.13721. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33616256; PMCID: PMC8100570.