



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: Polatumab vedotin**

**INDICAȚIA: „în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior”**

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>15.07.2022</b>
<b>Numărul dosarului</b>	<b>10416</b>

**Recomandare de actualizare a protocolului terapeutic prin includerea unui segment populațional**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Polatuzumab vedotin

1.2. DC: Polivy 140 mg, 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: L01XC37

1.4. Data eliberării APP: 16.01.2020

1.5. Deținătorul de APP: Roche Registration GMBH

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă	
Concentrație	30mg	140 mg
Calea de administrare	administrare intravenoasă	
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flacon din sticla de 6 ml conținând 30 mg polatuzumab vedotin	Cutie cu un flacon din sticla de 20 ml conținând 140 mg polatuzumab vedotin

1.8.1. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 21.12.2022 pentru: Polivy

Medicament	Polivy 140 mg	Polivy 30 mg
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj (lei)	51470,78 lei	11085,14 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA (lei)	51470,78 lei	11085,14 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Polivy(1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Polivy, în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.	Doza recomandată de Polivy este de 1,8 mg/kg, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la 21 de zile în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) timp de 6 cicluri. Polivy, rituximab, ciclofosamidă și doxorubicină pot fi administrate în orice ordine în Ziua 1 după administrarea prednisonului. Prednisonul este administrat în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu. Ciclurile 7 și 8 constau din rituximab în monoterapie.	Tratament cronic.



### **Grupe speciale de pacienți**

#### **Pacienți vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei de Polivy la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  ani.

#### **Pacienți cu insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei de Polivy la pacienții cu clearance-ul creatininei (Clcr)  $\geq 30$  ml/minut.

Nu a fost stabilită o doză recomandată pentru pacienții cu Clcr  $< 30$  ml/minut din cauza datelor limitate.

#### **Pacienți cu insuficiență hepatică**

Trebuie evitată administrarea de Polivy la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (bilirubina mai mare de  $1,5 \times$  valoarea superioară de referință [ULN]).

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale de Polivy la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina mai mare de ULN și mai mică sau egală cu  $1,5 \times$  ULN sau cu aspartat aminotransferaza [AST]  $> ULN$ ).

La populația studiată cu insuficiență hepatică ușoară (definite ca AST sau ALT  $> 1,0$  până la  $2,5 \times$  ULN sau bilirubina totală  $> 1,0$  până la  $1,5 \times$  ULN), a fost o creștere de cel mult 40% a expunerii MMAE neconjugat, ceea ce nu a fost considerat clinic semnificativ.

#### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

## **2. PRECIZARI DETM**

Reprezentantul deținătorului de autorizație de punere pe piață Roche Registration GmbH, a solicitat evaluarea documentației depuse privind adaugarea în „Listă” a medicamentului Polivy (DCI Polatuzumab vedotin), cu actualizarea protocolului terapeutic conform indicației din rezumatul caracteristicilor produsului „în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior” conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 1 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Polatuzumab vedotin pentru tratamentul limfomului difuz cu celulă mare B (EU / 3/18/2013) la data de 16 aprilie 2018.

La momentul luării deciziei, limfomul difuz cu celulă mare de tip B afecta aproximativ 4,3 pacienți din 10 000 locuitori ai țărilor membre ale Uniunii Europene (UE), împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 517 400 000 (Eurostat 2018), estimând astfel 222000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10.000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 15 martie 2018 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Polivy.



Linfomul difuz cu celula mare B (DLBCL) este încadrat la categoria de boli rare, având o prevalență mai mică de 5 la 10.000, conform documentelor de pe [www.orpha.net](http://www.orpha.net) – portalul de referință în Europa pentru bolile rare și medicamentele orfane.

Pe 24 martie 2022, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a acordat un avizul pozitiv pentru o nouă indicație a medicamentului cu DC Polivy pentru tratamentul limfomului difuz cu celule mari B, netratat anterior, și anume: Polivy în asociere cu rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea *Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare*, medicamentul cu **DCI Polatumab vedotin** este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 156. Medicamentul este adnotat cu "\*\*\*1)", tratament ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

Protocolul aferent **DCI Polatumab vedotin** aprobat prin în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din 20.12.2022 este redat în cele ce urmează:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN\*)(3)**

*\*) Introdus prin O. Nr. 702/133/2022 de la data de 11 martie 2022.*

**I. Indicația terapeutică**

*Polatumab vedotin, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractor, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.*

**II. Criterii de includere**

*Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin un regim anterior de chimioterapie sistemică.*

**III. Criterii de excludere**

- *Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;*
- *Infecții active grave;*



- Polatuzumab vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

#### **IV. Tratament**

- Se administrează 6 cicluri de tratament cu polatuzumab vedotin în asociere cu rituximab și bendamustina.
- Fiecare ciclu de tratament durează 21 de zile.
- Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab vedotin.

#### **Doze recomandate:**

- Polatuzumab vedotin administrat intravenos, în doza de 1,8 mg/kg, în ziua 2 a ciclului 1 și ziua 1 a ciclurilor 2 - 6; se recomandă să nu se depășească doza de 240 mg/ciclu
- Rituximab administrat intravenos, în doză de 375 mg/m<sup>2</sup> în ziua 1 a ciclurilor 1 - 6;
- Bendamustina administrat intravenos, în doză de 90 mg/m<sup>2</sup> zi, în zilele 2 și 3 ale ciclului 1 și în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 2 - 6.

#### **Doze omise sau întârziate:**

Dacă ați omis o doză planificată de Polatuzumab vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină un interval de 21 zile între doze.

#### **Modificări ale dozei:**

Viteza de perfuzie a Polatuzumab vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție la administrarea perfuziei. Polatuzumab vedotin trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

#### **Modificări ale dozei de Polatuzumab vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP)**

<b>Severitatea NP în Ziua 1 a oricărui ciclu</b>	<b>Modificarea dozei</b>
<b>Gradul 2-3</b>	Întrerupeți dozele de Polatuzumab vedotin până la ameliorarea la un grad $\leq 1$ . Dacă pacientul ajunge la un grad $\leq 1$ în Ziua 14 sau înainte de Ziua 14, reîncepeți administrarea de Polatuzumab vedotin cu o doză redusă definitiv la 1,4 mg/kg. Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin. Dacă pacientul nu a ajuns la un grad $\leq 1$ în Ziua 14 sau înainte de Ziua 14, întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin.
<b>Gradul 4</b>	Întrerupeți administrarea Polatuzumab vedotin.

**Modificări ale dozei de Polatuzumab vedotin, bendamustină și rituximab în cazul mielosupresiei**

<b>Severitatea mielosupresiei în Ziua 1 a oricărui ciclu</b>	<b>Modificarea doze*)</b>
<b>Gradul 3 - 4</b> <b>Neutropenie</b>	<p>Înterupeți tot tratamentul până când valoarea ANC revine la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>Dacă valoarea ANC revine la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math> în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor.</p> <p>Dacă valoarea ANC revine la <math>&gt; 1000/\mu\text{l}</math> după Ziua 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m<sup>2</sup> la 70 mg/m<sup>2</sup> sau de la 70 mg/m<sup>2</sup> la 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m<sup>2</sup>, întrerupeți tot tratamentul.</li> </ul>
<b>Gradul 3 - 4</b>	<p>Trombocitopenie Întrerupeți tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>Dacă valoarea trombocitelor revine la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math> în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor.</p> <p>Dacă valoarea trombocitelor revine la <math>&gt; 75000/\mu\text{l}</math> după Ziua 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m<sup>2</sup> la 70 mg/m<sup>2</sup> sau de la 70 mg/m<sup>2</sup> la 50 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>• dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m<sup>2</sup>, întrerupeți tot tratamentul.</li> </ul>
<p><b>*) În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.</b></p>	

**Modificări ale dozei în cazul reacțiilor legate de perfuzie**

<b>Severitatea IRR în Ziua 1 a oricărui ciclu</b>	<b>Modificarea dozei</b>
<b>Gradul 1 - 3</b> <b>IRR</b>	<p>Înterupeți perfuzia de Polatuzumab vedotin și administrați tratament de susținere.</p> <p>Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin.</p> <p>În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurența oricăror simptome de grad 3, întrerupeți permanent Polatuzumab vedotin.</p> <p>În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absența reacțiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate creșcută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute.</p> <p>Pentru următorul ciclu, administrați în perfuzie Polatuzumab vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacții legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administrați premedicație pentru toate ciclurile</p>
<b>Grad 4</b> <b>IRR</b>	<p>Înterupeți perfuzia de Polatuzumab vedotin imediat.</p> <p>Administrați tratament de susținere.</p> <p>Înterupeți permanent Polatuzumab vedotin.</p>



## **V. Întreruperea tratamentului**

- *Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic*
- *Toxicitate inacceptabilă*
- *Decizia pacientului*

## **VI. Prescriptori**

*Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.*

## **2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA/MUTAREA UNUI DCI COMPENSAT**

În vederea emiterii deciziei de adăugare în Listă de către ANMDMR, pentru un segment sau grup populațional nou/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1. la Ordinul 861/2014 modificat și completat prin O.M.S. nr.1353/30.07.2020. A fost solicitată, conform cererii, *adăugarea automată în Lista, a medicamentului Polivy (DCI Polatuzumab vedotin) în conformitate cu Ordinul MS nr. 861/2014 la Capitolul I, Subcapitolul 2: B, punctul 6 ("Criterii de emiterie a deciziei pentru adăugare"), litera a, respectiv extinderea indicațiilor deja compensate a medicamentului la un grup nou de pacienți în cadrul aceleiași indicații de boală, pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), prin actualizarea protocolului de prescriere pentru medicamentul Polivy DCI: Polatuzumab vedotin cu indicația „în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior”.*

### **2.1 Creare adresabilitate pacienți**

- pacienți adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), **netratat anterior**;

Termenul de limfom desemnează un grup heterogen de limfoproliferări cu biologice și prognostic diferite. În general, limfoamele sunt împărțite în două mari categorii de malignități: limfomul non-Hodgkin (LNH) și limfomul Hodgkin. Aproximativ 85% din totalul limfoamele maligne sunt LNH.

Limfoamele maligne Non-Hodgkin (LNH) reprezintă o categorie de malignități hematologice definite prin proliferarea clonală a limfocitelor mature și imature de linie B (85-90% din cazuri)(4,5), T sau NK, cu evoluție clinică și răspunsuri la tratament diferite. Majoritatea LNH afectează ganglionii limfatici, în timp ce 20-30% au origine extranodală(6).

LNH includ mai multe subtipuri clinico-patologice, cu etiologii, caracteristici morfologice, imunofenotipice, genetice, clinice și prognostice distincte, cu responsivitate diferită la schemele de tratament. În ceea ce privește prognosticul, LNH pot fi împărțite în două grupe: limfoamele indolente și limfoamele agresive.



Limfoamele indolente au un prognostic relativ bun, cu o supraviețuire medie de până la 20 de ani, dar de obicei nu sunt vindecabile în stadiile clinice avansate(7). Cele mai multe dintre LNH indolente prezintă o morfologie nodulară (sau foliculară). Limfoamele agresive au o evoluție naturală mai scurtă, însă un număr semnificativ dintre acești pacienți pot fi vindecați cu regimuri intensive de chimioterapie combinată.

Cu ajutorul schemelor de tratament moderne, rata de supraviețuire relativă la 5 ani a pacienților cu LNH este de 72,7%(8). Cele mai multe recăderi apar în primii 2 ani după terapie(9). Riscul de recidivă tardivă apare atât la pacienții care manifestă atât histologii indolente, cât și agresive.

În prezent, există mai multe criterii de clasificare NHL, care reflectă înțelegerea tot mai mare a diversității complexe a subtipurilor identificate. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) revizuită în 2016, aduce o serie de modificări schemei propuse de REAL în 1990 (clasificarea Revizuită European-Americană a Limfomului, bazată pe caracteristici imunofenotipice și genetice privind identificarea entităților clinico-patologice distincte de LNH) și împarte LNH în categoria celor de linie B și a celor de linie T și NK (natural killer). Actualizarea OMS a rafinat clasificarea limfoproliferărilor cronice, identificând peste 80 de categorii de LNH extrem de heterogene, cu incidență diferită, aducând totodată clarificări importante privind caracteristicile citologice, histologice, imunofenotipice, citogenetice și moleculare(10).

Societatea Americană de Cancer a evaluat un număr de aproximativ 81.560 de cazuri noi de LNH diagnosticate în 2021(11). De la începutul anilor 1970 până la începutul secolului 21, ratele de incidență ale LNH aproape s-au dublat. Deși o parte din această creștere poate fi atribuită depistării precoce (prin îmbunătățirea tehnicilor de diagnostic și accesului la îngrijire medicală de specialitate) sau, posibil, limfoamelor asociate HIV, în cea mai mare parte creșterea este inexplicabilă. LNH este cel mai răspândit neoplasm hematopoietic, reprezentând aproximativ 4,3% din totalul diagnosticelor de cancer și ocupând locul șaptelea ca frecvență printre toate tipurile de neoplazii.

Conform datelor din Globocan 2020, în România, NHL înregistrează un număr de 1909 de cazuri noi/an (1,93% din totalul cazurilor de cancer de orice tip) și 789 de decese, ceea ce reprezintă 1,45% din totalul deceselor cauzate de cancer(12).

Instrumentele clinice privind evaluarea prognostică și stratificarea pe categorii de risc pacienților cu LNH agresiv includ Indicele Internațional de Prognostic(7,10) (IPI, International Prognostic Index) și IPI ajustat în funcție de vârstă(7) (aaIPI, age adjusted International Prognostic Index).

IPI aplicabil tuturor pacienților încorporează caracteristicile clinice care reflectă potențialul expansiv și invaziv tumoral (stadializare tumorală, nivelul LDH seric și numărul de situsuri extranodale), răspunsul tumoral individual al pacientului (statusul de performanță) și abilitatea acestuia de a tolera regimul intensiv (vârsta și statusul de performanță). Varianta simplificată pentru pacienții tineri < 60 de ani (aaIPI) utilizează un subgrup al acestor indicatori clinici (stadializare tumorală, nivelul LDH și statusul de performanță).



Ambele instrumente (IPI, aaIPI – Tabelul 2) au permis identificarea a patru categorii de risc de pacieți, în funcție de rata de raspuns complet:

**Tabelul nr. 1: Indicele internațional de prognostic (internațional prognostic index, IPI)**

Indicele internațional de prognostic ( <i>International prognostic index, IPI</i> )		Estimarea supraviețuirii generale la 3 ani [26-29] (95% Î)	
Factori de risc	Vârsta >60 ani LDH seric > normal Stadiul III-IV Statusul de performanță 2-4 Localizări extraganglionare >1		
Categorii de risc	Scăzut 0-1 Scăzut intermediar 2 Înalt intermediar 3 Înalt 4-5	0-1 2 3 4	91 (89-94) 81 (73-86) 65 (58-73) 59 (49-69)
Indicele internațional de prognostic ajustat în funcție de vârstă ( <i>Age adjusted international prognostic index—aaIPI</i> ) la pacienți ≤60 ani			
Factori de risc	LDH seric > normal Stadiul III-IV Statusul de performanță 2-4		
Categorii de risc	Scăzut Scăzut intermediar Înalt intermediar Înalt	0 1 2 3	98 (96-100) 92 (87-95) } 75 (66-82) }

LDH, lactat dehidrogenaza; Î, interval de încredere.

Limfomul difuz cu celule mari B (DLBCL) este cel mai întâlnit subtip de LNH, reprezentând aproximativ 40% din cazurile de limfom la nivel global și 30-58% din cazurile de LNH10, având o etiologie incomplet elucidată. Deși majoritatea pacienților nu prezintă antecedente de limfom, DLBCL poate apărea în urma transformării unui limfom B de grad scăzut, cunoscut sau ocult(9).

DLBCL este caracterizat prin infiltrarea difuză a celulelor limfoide neoplazice mari, ce perturbă arhitectura de bază a ganglionilor limfatici. Pacienții prezintă mase ganglionare voluminoase în creștere rapidă, care se pot complica cu fenomene compresive, dar și simptome constituționale. Destul de frecvent, afecțiunea implică site-uri extraganglionare (inclusiv tractul gastro-intestinal, rinichi, suprarenală, creier, oase și alte țesuturi moi)(14). Clasificarea REAL desemnează DLBCL ca limfom difuz clasic cu celule mari B. Limfoamele de linie T sau NK prezintă caracteristici biologice și clinice distincte față de DLBCL. În prezent, clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (2016) este utilizată pentru a clasifica DLBC.

Clasificarea DLBCL după profilurile lor de expresie genică identifica două subtipuri moleculare distincte, în funcție de etapa diferențierii pe linie limfoidă: subtipul cu celule B ale centrului germinal (GCB-DLBCL, care este cel mai curabil, cu o rată de supraviețuire globală la 5 ani de aproximativ 75%) și subtipul cu celule B activate (ABC-



DLBCL/non-GCB)(15). Subtipurile ABC-DLBCL și GCB- DLBCL din clasificarea celulelor de origine (COO) înregistrează o serie de anomalități citogenetice, cu răspunsuri la diferite la tratament(16), ceea ce face din COO un biomarker predictiv al afecțiunii. GCB-DLBCL reprezintă aproximativ 50% din totalul DLBCL. (Karmali R, et al., 2017).

Incidența afecțiunii crește o dată cu vârsta și variază considerabil la nivel european (proiecția incidentei pentru 2022 la nivel populational vest-european: 26.816 pacienți(17). În general, incidența ajustată în funcție de vârstă a limfoamelor difuze cu celule mari este mai mare în țările dezvoltate. Pentru bărbați, aceasta a variat între 3,7 și 14 cazuri la 100.000 de locuitori pe an din 1983 până în 1987. De la sfârșitul secolului XX, ratele de incidență pentru bărbați și femei au crescut cu 50% sau mai mult în 20 de țări diferite(18).

Vârsta mediană la diagnosticarea DLBCL este de 60 ani, cu excepția variantei mediastinale primare, care afectează mai ales sexul feminin, în intervalul de vârstă cuprins între 20-30 de ani. În ultimele decenii, incidența DLBCL a crescut, o tendință independentă de trendul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV)(19), iar 30% dintre pacienți au peste 75 de ani. Supraviețuirea mediană este de 3-4 luni dacă afecțiunea nu este tratată(20). Supraviețuirea globală la 5 ani: 54-88%, variind în funcție de Indicele Internațional de Prognostic (IPI)6. Majoritatea pacienților (aproximativ 60%) răspund la chimioimunoterapia standard, însă aproximativ 30-40% dintre aceștia sunt refractari/recidivați după tratamentul de primă linie, majoritatea recidivelor intervenind în primii 2 ani(9).

#### ***Ghiduri și recomandări internaționale privind tratamentul pacienților cu DLBCL netratat anterior***

##### ***Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)***

Pe 24 martie 2022, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a adoptat un aviz pozitiv prin privind o nouă indicație a Polivy pentru tratamentul limfomului difuz cu celule mari B, netratat anterior, și anume: "Polivy în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior".

Potrivit ghidurilor ESMO și NCCN, chimioimunoterapia cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (R-CHOP) reprezintă standardul de tratament pentru pacienții cu DLBCL.

**Ghidurile ESMO** conțin recomandări specifice pentru pacienții cu vârsta < 60 de ani bazate pe indicelui aalPI.

Pentru aalPI=0 fără boală voluminoasă, recomandările de tratament sunt următoarele:

- Se preferă R-CHOP la fiecare 21 de zile timp de șase cicluri,
- Radioterapia nu are niciun beneficiu dovedit;

Pentru aalPI=0 cu boală voluminoasă sau aalPI=1, recomandările de tratament sunt următoarele:

- R-CHOP la fiecare 21 de zile timp de șase cicluri cu radioterapie sau
- R-ACVBP (rituximab, doxorubicină, vindesină, ciclofosfamidă, bleomicina, prednisolon) și consolidare secvențială;

Pentru aalPI≥2, nu a fost stabilit încă un standard de tratament și este preferată înscrierea pacienților într-un studiu clinic. R-CHOP la fiecare 21 de zile timp de opt cicluri este un regim posibil.



### **Ghidul American-National Comprehensive Cancer Network (NCCN)(24)**

Recomandările de tratament NCCN pentru boala în stadiul I/II (fara bola voluminoasa) sunt următoarele:

- R-CHOP (rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină, prednison) timp de trei cicluri, urmate de radioterapie,

- R-CHOP pentru șase cicluri cu sau fără radioterapie reprezintă o alternativă acceptabilă,

- Pacienții care nu sunt candidați pentru chimioterapie ar trebui să primească radioterapie,

Pentru boala voluminoasă de stadiul II, NCCN recomandă R-CHOP pentru șase cicluri, cu sau fără radioterapie.

Pentru boala în stadiul III/IV (stadiul avansat), recomandările de tratament NCCN sunt următoarele:

- Se preferă R-CHOP la fiecare 21 de zile timp de șase cicluri,

- Se ia în calcul radioterapia pentru masele ganglionare voluminoase

- Alte regimuri care pot fi luate în considerare includ EPOCH ajustat în funcție de doză (etoposid, prednison, vincristină, ciclofosamidă, doxorubicină) plus rituximab sau R-CHOP-14.

- La pacienții cu risc crescut de recidivă a sistemului nervos central (de exemplu, boală care implică sinusul paranasal, testicul, epidural, măduva, limfom HIV, afectare renală sau suprarenaliană sau > 2 situsuri extraganglionare, LDH crescută sau expresie concomitentă a proteinelor BCL2 și MYC), se recomandă patru până la opt doze de metotrexat intratecal și/sau citarabină sau 3-3,5 g/m<sup>2</sup> de metotrexat sistemic pentru profilaxie.

În cazurile pacienților cu masă tumorală mare sunt necesare precauții, de exemplu administrarea de prednison per os câteva zile ca tratament de „prefază”, pentru evitarea sindromului de liză tumorală. Se recomandă evitarea reducerilor dozei din cauza efectelor toxice hematologice. Neutropenia febrilă justifică utilizarea profilactică a factorilor de creștere granulocitară (G-CSF) pacienții tratați cu intenție curativă și la toți pacienții cu vârsta mai mare de 60 ani.

Cu excepția pacienților cu comorbidități preexistente semnificative, tratamentul pacienților cu limfom difuz cu celule mari B (DLBCL) netratați anterior include utilizarea chimioimunoterapiei multiagent pe bază de rituximab și antracilină (R-CHOP)(21), eventual urmată de radioterapie, cu obiectivul de a atinge o remisiune durabilă completă (intenție curativă). Cu toate acestea, până la 40% dintre pacienți vor dezvolta boala refractară la tratament sau vor înregistra o recidivă după un răspuns inițial(9, 22). Pentru îmbunătățirea rezultatelor tratamentului cu R-CHOP, au fost tatonate numeroase abordări în studii randomizate, inclusiv intensificarea chimioterapiei sau a rituximab-ului (prin creșterea dozelor sau a numărului de cicluri sau prin scurtarea intervalului dintre administrări), adăugarea terapiei de întreținere, utilizarea anticorpilor monoclonali anti-CD de a doua generație(23) sau încorporarea de agenți noi(23). Aceste studii nu au arătat însă o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor, nevoia medicală a acestei categorii de pacienți impunând îmbunătățirea opțiunilor terapiei de primă linie.

Polatuzumab vedotin țintește CD79b și transmite preferențial un agent antimitotic puternic (monometilauristatin E sau MMAE) către celulele B, ceea ce duce la distrugerea celulelor B maligne. Molecula de polatuzumab



vedotin este alcătuită din MMAE legat covalent de un anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G1 printr-un linker de clivare. Anticorpul monoclonal se leagă cu o afinitate și selectivitate ridicată de CD79b, o componentă de la suprafața celulei a receptorului celulelor B. Expresia CD79b este limitată la celulele normale din linia de celule B (cu excepția celulelor plasmactice) și la celulele B maligne; expresia are loc în > 95% din cazurile de limfom difuz cu celule B mari. După legarea de CD79b, polatumumab vedotin este internalizat rapid, iar linker-ul este clivat de proteazele lizozomale pentru a permite transportul intracelular al MMAE. MMAE se leagă de microtuburi și distruge celulele proliferante prin inhibarea diviziunii celulare și inducerea apoptozei.

Eficacitatea și siguranța Polivy au fost evaluate în cadrul studiului **POLARIX (GO39942)**, care a inclus pacienți adulți cu DLBCL netratat anterior. Studiul POLARIX a fost un studiu de fază III, internațional, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (POLARIX, GO39942), derulat la 879 pacienți cu DLBCL netratat anterior.

Pacienții eligibili au avut vârste cuprinse între 18 și 80 de ani, un scor IPI de 2-5 și status de performanță ECOG 0-2. Histologiile au inclus DLBCL (nespecificat altfel [not otherwise specified, NOS], limfom cu celule B activate [activated B-cell, ABC], limfom cu celule B ale centrului germinal [germinal center B-cell, GCB]), limfoame cu celule B de grad înalt [high-grade B-cell lymphoma, HGBL] (NOS, cu mutații în două și în trei gene) și alte subtipuri de limfom cu celule B mari (pozitiv pentru virusul EBV, bogat în limfocite T/histiocite). Pacienții nu prezentau limfom al SNC diagnosticat sau neuropatie periferică de grad >1.

Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Polivy plus R-CHP sau R-CHOP timp de șase cicluri a câte 21 de zile, urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie, în ambele brațe de tratament. Pacienții au fost stratificați în funcție de scorul IPI (2 comparativ cu 3-5), prezența sau absența masei tumorale mari (leziune  $\geq 7,5$  cm) și regiunea geografică.

Polivy a fost administrat pe cale intravenoasă, în doză de 1,8 mg/kg în Ziua 1 a ciclurilor 1-6. Regimurile R-CHP sau R-CHOP au fost administrate începând din Ziua 1 în ciclurile 1-6, fiind urmate de rituximab în monoterapie în Ziua 1 a ciclurilor 7-8. Dozele din fiecare braț de tratament s-au administrat conform următoarelor scheme:

- Brațul de tratament cu Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosamidă 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup> și prednison 100 mg/zi, în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu, pe cale orală.
- Brațul de tratament cu R-CHOP: rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosamidă 750 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicină 50 mg/m<sup>2</sup>, vincristină 1,4 mg/m<sup>2</sup> și prednison 100 mg/zi, în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu, pe cale orală.

Cele două grupuri de tratament au fost în general echilibrate din punct de vedere al caracteristicilor demografice și al caracteristicilor bolii, la momentul înrolării. Vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval 19-80 ani), 53,6% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană și 53,8% au fost de sex masculin; 43,8% au avut masă tumorală mare, 38,0% au avut un scor IPI de 2, 62,0% un scor IPI de 3-5 și 88,7%, boală în stadiul 3 sau 4. Pentru 211 pacienți, rezultatele nu au evidențiat o celulă de origine (cell of origin, COO). Dintre pacienții evaluabili din punct de vedere al COO (n=688), 33,1% au avut DLBCL de tip ABC și 52,7% dintre pacienți au avut DLBCL de tip GCB conform profilului

de expresie genică. Principalul criteriu de evaluare al studiului a fost supraviețuirea fără progresie determinată de investigator. Durata mediană a urmăririi a fost de 28,2 luni. Rezultatele cu privire la eficacitate sunt rezumate în tabelul următor.

**Rezumatul datelor de eficacitate la pacienții cu DLBCL netratat anterior din studiul GO39942 (POLARIX)**

	<b>Polivy + R-CHP</b> <b>N=440</b>	<b>R-CHOP</b> <b>N=439</b>
<b>Obiectivul primar</b>		
Supraviețuirea fără progresie*		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	107 (24,3%)	134 (30,5%)
RR [ÎI 95%]	0,73 [0,57, 0,95]	
valoarea p**	0,0177	
SFP estimată la 2-ani [ÎI 95%]	76,7 [72,65, 80,76]	70,2 [65,80, 74,61]
<b>Obiectivele finale secundare</b>		
Supraviețuirea fără evenimente (SFE <sub>eff</sub> ):		
Numărul (%) de pacienți cu evenimente	112 (25,5%)	138 (31,4%)
RR [ÎI 95%]	0,75 [0,58, 0,96]	
valoarea p**	0,0244	
Rata de răspuns obiectiv (RRO) la sfârșitul tratamentului:		
Pacienți care au răspuns la tratament (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [ÎI 95%]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Răspuns complet (%) (RC) Rate*:		
Pacienți care au răspuns la tratament (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferențe ale ratei de răspuns (%) [ÎI 95%]	3,92 [-1,89, 9,70]	
Răspuns parțial (%) (RP)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
ÎI 95% Clopper-Pearson	[5,22, 10,37]	[7,18, 12,97]

INV: Investigator; BICR: evaluare centrală independentă în regim orb (blinded independent central review); ÎI: interval de încredere; RR: risc relativ; SFP: supraviețuirea fără progresia bolii; SFE<sub>eff</sub>: eficacitatea în funcție de supraviețuirea fără evenimente: utilizată pentru a reflecta evenimentele SFE care sunt datorate eficacității și definită prin intervalul de la data randomizării până la prima apariție a oricăruia dintre următoarele evenimente: progresia bolii/recidivă, decesul de orice cauză, principalul motiv de eficacitate determinat de investigator, în afara progresiei bolii/recidivei, care a condus la inițierea oricărui tratament anti-limfom nespecificat în protocol (non-protocol specified anti-lymphoma treatment, NALT), dacă s-a prelevat o biopsie după încheierea tratamentului și analiza acesteia a relevat prezența bolii reziduale, indiferent dacă s-a inițiat sau nu NALT; CMH,

Cochran-Mantel-Haenszel

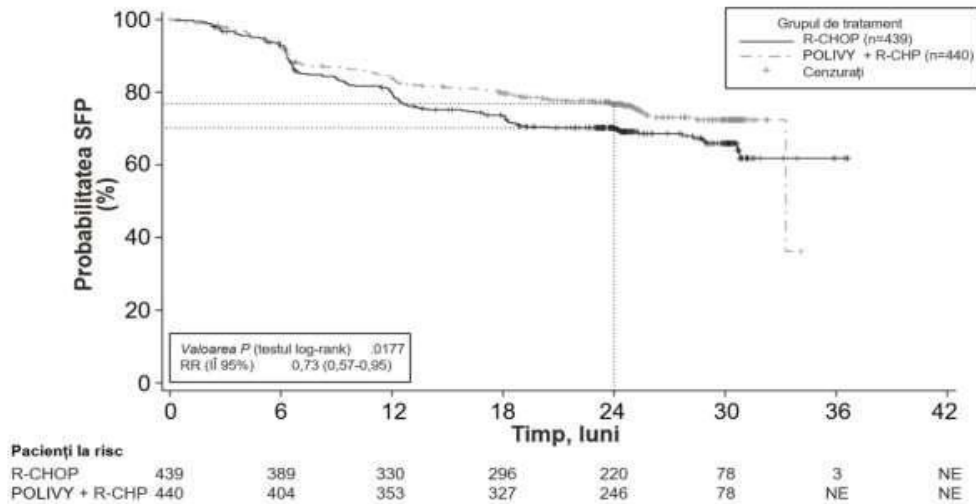
- 1) Evaluată de INV
- 2) Evaluată de BICR
- 3) Test log-rank stratificat

\*conform criteriilor de răspuns Lugano din 2014

\*\*stratificați în funcție de scorul IPI (2 comparativ cu 3-5), prezența sau absența masei tumorale mari, regiunea geografică.

La analiza intermediară, rezultatele conform criteriului de evaluare secundar, reprezentat de SG, au fost imature și nu au evidențiat o diferență statistică [risc relativ stratificat de 0,94 ([ÎI] 95%, 0,65, 1,37); valoare p=0,7524

**Curba Kaplan Meier a supraviețuirii fără progresie (SFP) evaluată de INV în studiul GO39942 (POLARIX)**



**Sumarul profilului de siguranță**

Siguranța Polivy a fost evaluată la 435 de pacienți în **studiul GO39942 (POLARIX)**. Reacțiile adverse descrise în cadrul acestui paragraf au fost identificate:

- În timpul tratamentului și monitorizării pacienților cu DLBCL netratați anterior din studiul clinic pivot GO39942 (POLARIX), cărora li s-a administrat Polivy plus R-CHP (n=435) sau R-CHOP (n=438). În grupul Polivy plus R-CHP, 91,7% au primit 6 cicluri de Polivy comparativ cu 88,5% dintre pacienții care au primit 6 cicluri de vincristină în grupul R-CHOP.

- La pacienții cu DLBCL netratați anterior, tratați cu Polivy plus R-CHP:
- Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RA) raportate ( $\geq 30\%$ ) la pacienții tratați cu Polivy plus R-CHP pentru DLBCL netratată anterior au fost neuropatia periferică (52,9%), greața (41,6%), neutropenia (38,4%) și diareea (30,8%).
- S-au raportat reacții adverse grave la 24,1% dintre pacienții tratați cu Polivy plus R-CHP.
- Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la  $\geq 5\%$  dintre pacienți au fost neutropenia febrilă (10,6%) și pneumonia (5,3%).
- Reacțiile adverse care au dus la întreruperea schemei de tratament la  $> 1\%$  dintre pacienții tratați cu Polivy plus R-CHP a fost pneumonia (1,1%).

- Conform studiului pivotal POLARIX, Polivy îmbunătățește semnificativ din punct de vedere statistic și clinic a supraviețuirii fără progresie SFP la pacienții cu DLBCL netratat anterior: în cadrul analizei primare (urmărire mediană 28,2 luni), SFP a fost îmbunătățită semnificativ cu Pola-R-CHP versus R-CHOP ([HR] 0,73; Interval de încredere [ÎI] 95% 0,57–0,95;  $p=0,02$ ), rezultând o reducere cu 27% a riscului de progresie, recidiva sau deces Pola-R-CHP versus R-CHOP



- Supraviețuirea fără evenimente evaluată de investigator a fost, de asemenea, îmbunătățită semnificativ cu regimul Pola-R-CHP față de R-CHOP ([HR] 0,75; 95% [Î] 0,58–0,96; p=0,02)
- Evaluarea de către investigator a supraviețuirii fără semne de boala și a duratei răspunsului la tratament au demonstrat că remisiunile au fost mai durabile cu Pola-R-CHP comparativ cu R-CHOP
- Profilul de siguranță a fost comparabil între grupurile de tratament, iar ratele și severitatea neuropatiei periferice au fost similare; nu au fost înregistrate noi semnale privind siguranța combinației Pola-R-CHP

#### **Concluzii:**

- DLBCL este o limfoproliferare agresivă, care evoluează rapid, cu o supraviețuire mediană de <1 an dacă nu este tratată. Chiar și cu terapia standard, până la 40% dintre pacienți înregistrează recidivă sau au boala refractară, la care variantele de tratament sunt limitate, iar supraviețuirea este adesea scurtă. Terapia de salvare rămâne foarte împovăraătoare pentru pacienți, ineficientă sau ambele
  - Opțiunile de tratament pentru pacienții DLBCL netratat anterior nu au avansat în ultimele două decenii, iar majoritatea studiilor nu au reușit să aducă un beneficiu al eficacității. Terapia standard de primă linie pentru limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL) a fost rituximab, ciclofosamidă, doxorubicină, vincristină și prednison (R-CHOP)
  - POLARIX este primul studiu pivotal din ultimii 20 de ani care arată o îmbunătățire semnificativă a profilului beneficiu-risc comparativ cu regimul standard R-CHOP într-un studiu internațional multicentric de fază III, dublu-orb, controlat randomizat, care a inclus 879 de pacienți cu DLBCL netratat anterior
  - În cadrul studiului POLARIX, Polivy îmbunătățește semnificativ din punct de vedere statistic și clinic a supraviețuirii fără progresie SFP la pacienții cu DLBCL netratat anterior: în cadrul analizei primare (urmărire mediană 28,2 luni), SFP a fost îmbunătățită semnificativ cu Pola-R-CHP versus R-CHOP ([HR] 0,73; Interval de încredere [Î] 95% 0,57–0,95; p=0,02), rezultând o reducere cu 27% a riscului de progresie, recidivă sau deces a regimului Pola-R-CHP comparativ cu R-CHOP
  - La 2 ani, procentul de pacienți care au supraviețuit fără progresie a fost semnificativ mai mare în grupul Pola-R-CHP (76,7%) [95% interval de încredere [Î], 72,7-80,8] decât în grupul R-CHOP (70,2%) [95% [Î], 65,8-74,6], cu o diferență de 6,5%
  - Supraviețuirea fără evenimente evaluată de investigator a fost, de asemenea, îmbunătățită semnificativ cu regimul Pola-R-CHP față de R-CHOP ([HR] 0,75; 95% [Î] 0,58–0,96; p=0,02)
  - Evaluarea de către investigator a supraviețuirii fără semne de boală și a duratei răspunsului la tratament au demonstrat că remisiunile au fost mai durabile cu ajutorul combinației Pola-R-CHP comparativ cu R-CHOP
  - Profilul de siguranță a fost comparabil între grupurile de tratament, iar ratele și severitatea neuropatiei periferice au fost similare; de asemenea, nu au fost înregistrate noi semnale privind siguranța combinației Pola-R-CHP



## 2.2. Nivel de compensare similar

În prezent, DCI Polatumab vedotin este menționat în *Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate*, este menționat în SUBLISTA C aferentă DCI-urilor corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100% la SECȚIUNEA SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în P3: Programul național de oncologie, poziția 156. Medicamentul este adnotat cu "(\*\*\*)<sup>1)</sup>", tratament ce se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și pot fi administrate și în regim de spitalizare de zi.

## 2.3. Dovada compensării în statele membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie

Conform informațiilor depuse de către deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI Polatumab vedotin este rambursat în **4 state** membre ale Uniunii Europene pe indicația de la punctul 1.9: Austria, Cipru, Germania și Olanda. Este de menționat faptul că în Cipru și Grecia rambursarea se efectuează la nivel individual.

## 3. CONCLUZIE

Conform Ord.M.S. 387/2015 care modifică și completează Ord.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI **Polatumab vedotin** întrunește criteriile de emiteră a deciziei pentru **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

## 4. RECOMANDARE

Recomandăm actualizarea Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare, prin completarea protocolului de prescriere al medicamentului cu DCI Polatumab vedotin cu indicația: „*în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior*”.





### Referinte:

1. European Commission, Union Register of medicinal products for human use, RCP Polivy 140 mg, 30 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155625/anx\\_155625\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220524155625/anx_155625_ro.pdf), accesat februarie. 2023;
2. HOTĂRÂRE nr. 720 Republicată\*) din 9 iulie 2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, Cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: H.G. Nr. 406/25.03.2022 Publicată în M.Of. Nr. 294/25.03.2022;
3. ORDIN emis de Ministerul Sănătății Publice Nr. 564 din 04 mai 2021 și Casa Națională de Asigurări de Sănătate Nr. 499 din 04 mai 2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, Publicat în M.Of. Nr. 242 bis/11.03.2022;
4. The non-Hodgkin's lymphoma classification project: a clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89(11):3909–3918
5. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2017 Mar;10(3):239-249
6. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 380 (9844): 848-57, 2012
7. Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al.: Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience. *Blood* 122 (6): 981-7, 2013
8. Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma. National Cancer Institute. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html> [accesat februarie. 2023]
9. Sehn, Laurie H, and Gilles Salles. "Diffuse Large B-Cell Lymphoma." *The New England journal of medicine* vol. 384,9 (2021): 842-858
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375-90
11. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf> [accesat februarie. 2023]
12. Globocan 2020, gco.iarc.fr: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/642-romania-fact-sheets.pdf> [Accesat Iulie 2022]
13. Tilly, H et al. "Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 26 Suppl 5 (2015): v116-25
14. Liu Y, Barta S. *Am J Hematol* 2019; 94:604–16
15. Juarez Salcedo, Luis & Dalia, Samir. (2018). Germinal center B-cell-like diffuse Large B-cell Lymphoma (GCB) DLBCL. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. 10.4267/2042/68952
16. Scott, David W. "Cell-of-Origin in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Are the Assays Ready for the Clinic?." *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting (2015): e458-66*
17. Kanas, Gena et al. "Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025." *Leukemia & lymphoma* vol. 63,1 (2022): 54-63
18. Howell JM, Auer-Grzesiak I, Zhang J, Andrews CN, Stewart D, Urbanski SJ. Increasing incidence rates, distribution and histological characteristics of primary gastrointestinal non-Hodgkin lymphoma in a North American population. *Can J Gastroenterol*. 2012 Jul;26(7):452-6
19. Hartge, P, and S S Devesa. "Quantification of the impact of known risk factors on time trends in non-Hodgkin's lymphoma incidence." *Cancer research* vol. 52,19 Suppl (1992): 5566s-5569s
20. Kondo E. *J Clin Exp Hematol* 2016;56:100–8
21. Coiffier B, et al. *N Engl J Med* 2002; CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma 346:235–242;



22. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the inter-national SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130:1800-8

23. Tilly, Hervé et al. "Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma." The New England journal of medicine vol. 386,4 (2022): 351-363

24. [Guideline] Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Available at: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf) Version 2021 [accesat februarie. 2023]

25. ORDIN Nr. 861\*) din 23 iulie 2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile commune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în: O. Nr.1.353/30.07.2020 Publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020.

*Raport finalizat in data de: 23.02.2023*

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**

