



# **BENDAMUSTYNA W LECZENIU INDOLENTNYCH CHŁONIAKÓW NIEZIARNICZYCH**

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

**Wersja 1.2**

**Wykonawca:**

MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/05  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 022 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

**Autorzy:**

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

Warszawa, 2 stycznia 2013 r.

Analiza problemu decyzyjnego została ukończona 26 września 2012 roku.  
W dniu 2 stycznia 2013 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana  
w związku z uwagami zawartymi w Piśmie MZ-PLR-460-16089-12/MS/12 z dnia  
18 grudnia 2012 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Koordynator prac nad raportem</li><li>• Tworzenie i przeprowadzanie ankiet skierowanych do ekspertów klinicznych</li><li>• Wybór komparatorów i jego uzasadnienie</li></ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opis problemu zdrowotnego</li><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia</li><li>• Opis interwencji i komparatorów</li></ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia</li><li>• Przedstawienie regulacji dotyczących refundacji</li></ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"><li>• Opis problemu zdrowotnego</li><li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych oraz standardów leczenia</li></ul>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
















**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Mundipharma Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.









Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Cel analizy .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Metodyka analizy .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>15</b>
3.1. Populacja docelowa .....	15
3.2. Definicja i klasyfikacja chłoniaków nieziarnicznych .....	15
3.3. Epidemiologia .....	19
3.3.1. Dane epidemiologiczne dotyczące indolentnych NHL .....	19
3.3.2. Liczba chorych w Polsce, którzy mogą zostać poddani terapii bendamustyną .....	23
3.4. Etiologia .....	25
3.5. Patomechanizm .....	26
3.6. Objawy .....	27
3.7. Rozpoznanie .....	27
3.8. Rokowanie i czynniki ryzyka .....	28
3.9. Leczenie .....	37
3.9.1. Wytyczne i rekomendacje światowe .....	43
3.9.2. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii .....	60
3.9.3. Rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych .....	62

3.9.4. Praktyka kliniczna w Polsce .....	64
3.9.5. Podsumowanie leczenia.....	66
<b>4. Bendamustyna .....</b>	<b>66</b>
<b>5. Wybór komparatorów .....</b>	<b>70</b>
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
<b>7. Analiza otoczenia refundacyjnego .....</b>	<b>116</b>
7.1. Sposób finansowania komparatorów .....	116

---

7.2. Sposób finansowania bendamustyny .....	125
<b>8. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz .....</b>	<b>126</b>
8.1. Analiza kliniczna .....	126
8.2. Analiza ekonomiczna .....	126
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	128
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>130</b>
	
	
	
	
	
	
	
	
10. Spis tabel.....	139
11. Spis rysunków .....	142
12. Bibliografia .....	143

## INDEKS SKRÓTÓW

Skrót	Pełna Nazwa
<b>2F-ara-ATP</b>	aktywny trifosforan fludarabiny
<b>90-Y</b>	izotop itru-90
<b>A1AT</b>	alfa1-antytrypsyna
<b>ACTH</b>	ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i> – hormon adrenokortykotropowy
<b>AHS</b>	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
<b>AIDS</b>	ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
<b>AILD</b>	ang. <i>angioimmunoblastic lymphadenopathy</i> – chłoniak angioimmunoblastyczny
<b>ALCL</b>	ang. <i>anaplastic large cell lymphoma</i> – anaplastyczny, układowy chłoniak wielkokomórkowy
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ASCO</b>	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>AspAT</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>ATP</b>	adenozynotrójfosforan
<b>BCSH</b>	ang. <i>The British Committee for Standards in Haematology</i> – Brytyjski i Komitet do spraw Standardów w Hematologii
<b>BEAM</b>	karmustyna + etopozyd + cytarabina + melfalan
<b>BMT</b>	ang. <i>bone marrow transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych ze szpiku kostnego
<b>Bo</b>	bortezomib
<b>C</b>	cyklofosfamid
<b>CCO</b>	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
<b>CdATP</b>	aktywny nukleotyd 5'-trifosforanu 2-chlorodeoksyadenozyny
<b>CEPP</b>	cyklofosfamid + etopozyd + prokarbazyna + prednizon
<b>Ch</b>	chlorambucyl
<b>CHOP</b>	cyklofosfamid + doksorubicyna (znana również jako adriamycyna) + winkrystyna + prednizon
<b>CIR</b>	ang. <i>crude incidence rate</i> – surowy współczynnik zapadalności
<b>CLL/SLL</b>	ang. <i>chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma</i> – przewlekła białaczka limfocytowa/chłoniak z małych limfocytów
<b>CMR</b>	ang. <i>crude mortality rate</i> – surowy współczynnik zgonów
<b>CMV</b>	ang. <i>cytomegalovirus</i> – wirus cytomegalii
<b>COP</b>	cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon

Skrót	Pełna Nazwa
CR	ang. <i>complete remission</i> – całkowita remisja
CRu	ang. <i>complete remission unconfirmed</i> – niepotwierdzona remisja całkowita
CTC	ang. <i>Common Toxicity Criteria</i> – klasyfikacja stopni toksyczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – wskaźników kosztów użyteczności
dCK	kinaza deoksycydydynowa
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
E	etopozyd
EBV	ang. <i>Epstein-Barr virus</i> – wirus Epsteina-Barr
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
F	fludarabina
FC	fludarabina + cyklofosfamid
FCM	fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
FLIPI	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego
FluCam	fludarabina + alemtuzumab
FM	fludarabina + mitoksantron
FMD	fludarabina + mitoksantron + deksametazon
G/l	miliard/litr
GDP	gemcytabina + deksametazon + cisplatyna
GELF	fr. <i>Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i> – francuska organizacja zajmująca się badaniami nad chłoniakiem grudkowym
GITMO	ang. <i>Italian Group for Bone Marrow Transplantation</i> – włoska grupa ds. przeszczepień szpiku kostnego
GMF-CSF	ang. <i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów
GvHD	ang. <i>Graft Versus Host Disease</i> – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
Gy	Grej
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
Hb	hemoglobina
HCT	ang. <i>hematopoietic cell transpalantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C

Skrót	Pełna Nazwa
<b>HDC</b>	ang. <i>high dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa
<b>HIV</b>	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
<b>HL</b>	ang. <i>Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki ziarnicze
<b>HSV</b>	łac. <i>herpes simplex virus</i> – wirus opryszczki
<b>HTLV-1</b>	ang. <i>human T-cell leukemia/ lymphoma virus type 1</i> – ludzki wirus T-limfotropowy
<b>Ibr</b>	ibrytumomab tiuksetan
<b>ICER</b>	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynników kosztów-efektywności
<b>ICUR</b>	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynników kosztów-użyteczności
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	interferon alfa
<b>IFRT</b>	ang. <i>involved field radiation therapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
<b>IgE</b>	immunoglobuliny E
<b>inj</b>	ang. <i>injection</i> – podanie dożylne
<b>IPI</b>	ang. <i>International Prognostic Index</i> – międzynarodowy wskaźnik rokowniczy
<b>IPP</b>	inhibitor pompy protonowej
<b>K</b>	kladrybina
<b>KC</b>	kladrybina + cyklofosfamid
<b>KMC</b>	kladrybina + cyklofosfamid + mitoksantron
<b>LDH</b>	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
<b>MACOP-B</b>	metotreksat + doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon + bleomycyna
<b>MALT</b>	ang. <i>extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue</i> – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej
<b>MCL</b>	ang. <i>mantle cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek płaszczka
<b>MedDRA</b>	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – klasyfikacja układów i narządów
<b>MEP</b>	mitomycyna + etopozyd + mitoksantron
<b>MGUS</b>	ang. <i>monoclonal gammopathy of unknown significance</i> – gammapatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu
<b>MZL</b>	ang. <i>marginal zone lymphoma</i> – chłoniak B komórkowy strefy brzeżnej
<b>NAD</b>	dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy
<b>NCCN</b>	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHL</b>	ang. <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> – chłoniaki nieziarniczne
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
<b>NMZL</b>	ang. <i>nodal marginal zone lymphoma</i> – węzłowy chłoniak strefy brzeżnej



Skrót	Pełna Nazwa
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
P	prednizon
p.c.	powierzchnia ciała
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PBL	przewlekła białaczka limfocytowa
PBSCT	ang. <i>peripheral blood stem cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej
PCFCL	ang. <i>primary cutaneous follicle centre lymphoma</i> – pierwotny skórny chłoniak grudkowy
PEC	cisplatyna + epirubicyna + cyklofosfamid
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji
PR	ang. <i>partial remission</i> – częściowa remisja
R	rytuksymab
REAL	ang. <i>Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms</i> – skorygowana europejsko-amerykańska klasyfikacja nowotworów limfoidalnych
RNA	ang. <i>ribonucleic acid</i> – kwas rybonukleinowy
RTG	technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SCT	ang. <i>stem cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
SIE	ang. <i>The Italian Society of Hematology</i> – włoskie towarzystwo hematologów
SIES	ang. <i>The Italian Society of Experimental Hematology</i> – włoskie towarzystwo hematologii eksperymentalnej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Agencja Oceny Technologii Medycznych
SMZL	ang. <i>splenic marginal zone lymphoma</i> – śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej
T	talidomid
TNF- $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów
TNT	ang. <i>time to next treatment</i> – czas do następnej terapii
Tos	tositumomab
UCBT	ang. <i>umbilical cord blood transplantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych z krwi pępowinowej
V	winkrystyna
VZV	ang. <i>Varicella zoster virus</i> – wirus ospy wietrznej (półpaśca)
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WM/LPL	ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i> – makroglobulinemia Waldenströma, znana również jako chłoniak limfoplazmocytowy (limfoplazmocytoidalny) – LPL, ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i>

Źródło: opracowanie własne

## **STRESZCZENIE**

### **CEL**

Celem opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego oraz określenie dalszych kierunków analiz, niezbędnych do przygotowania raportu oceny technologii medycznej. Raport ten służy do podjęcia właściwej decyzji refundacyjnej dotyczącej produktu Levact® (bendamustyny), stosowanego w monoterapii w leczeniu indolentnych (o powolnym przebiegu) chłoniaków nieziarnicznych (NHL, ang. *Non-Hodgkin lymphoma*) u osób z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

### **METODYKA**

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono szerokie wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dodatkowo w celu ustalenia polskiej praktyki klinicznej leczenia indolentnych NHL, poproszono ekspertów klinicznych w dziedzinie onkologii i hematologii o udzielenie informacji dotyczących stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu.

Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w terapii indolentnych chłoniaków nieziarnicznych. W tym celu dokonano przeglądu aktów prawnych wydawanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.

### **WYNIKI I WNIOSKI**

Populację docelową stanowią chorzy z indolentnym (o powolnym przebiegu) chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub przed

upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

Na podstawie światowych wytycznych i rekomendacji leczenia, rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, opinii polskich lekarzy onkologów-hematologów oraz charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych (dokumentacji rejestracyjnych) stwierdzono, że [REDACTED]

[REDACTED]

Kolejnym etapem raportu będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo bendamustyny w porównaniu do wyznaczonych komparatorów.

Celem analizy ekonomicznej będzie ocena i porównanie opłacalności stosowania bendamustyny z lekami, które uznano za komparatory. Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależeć będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym wykonanym w ramach analizy klinicznej.

Bendamustyna obecnie finansowana jest w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Po pozytywnej decyzji refundacyjnej należy rozważyć finansowanie bendamustyny w ramach *Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma.*

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie następstw finansowych, etycznych i społecznych dla płatnika związanych z finansowaniem bendamustyny w ramach *Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma.* Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Levact<sup>®</sup> zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

## 1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Levact<sup>®</sup> (bendamustyna) w monoterapii, w leczeniu indolentnych (o powolnym przebiegu) chłoniaków nieziarniczych (NHL, ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*), wcześniej leczonych rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia indolentnych chłoniaków nieziarniczych na podstawie światowych i polskich wytycznych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- ustalone kierunki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej, wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Levact<sup>®</sup>.

## 2. Metodyka analizy

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono szerokie wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia indolentnych chłoniaków nieziarniczych. Wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem, odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dodatkowo w celu ustalenia praktyki klinicznej w Polsce odnoszącej się do leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych w dziedzinie hematologii i onkologii.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w terapii indolentnych chłoniaków nieziarnicznych.

### **3. Problem zdrowotny**

#### **3.1. Populacja docelowa**

Populację docelową dla produktu leczniczego Levact<sup>®</sup> (bendamustyna), określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego* [19], stanowią chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym (NHL, ang. *Non-Hodgkin Lymphoma*), z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.

#### **3.2. Definicja i klasyfikacja chłoniaków nieziarnicznych**

Chłoniaki to grupa nowotworów występujących w układzie limfatycznym (chłonny). Zasadniczy podział chłoniaków obejmuje dwa typy: chłoniaki nieziarniczne (NHL) oraz chłoniaki ziarniczne (choroba Hodgkina, HL, ang. *Hodgkin Lymphoma*). Charakterystyczną cechą NHL jest klonalny rozrost komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych [78]. Aktualną klasyfikację NHL stanowi podział zaproponowany przez WHO (ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia) w 2008 roku, który uwzględnia kryteria histologiczne, immunohistochemiczne, cytogenetyczne, molekularne oraz obraz kliniczny choroby [78].

Przebieg kliniczny chłoniaków może być powolny, agresywny oraz bardzo agresywny. Chorych na chłoniaki nieziarniczne o powolnym przebiegu, nazywane także indolentnymi, cechuje długi czas przeżycia (kilka-kilkanaście lat), natomiast

w chłoniakach agresywnych lub bardzo agresywnych czas przeżycia jest zdecydowanie krótszy (miesiące, tygodnie) [78].

Pierwotnym umiejscowieniem chłoniaków nieziarnicznych są najczęściej węzły chłonne. Choroba może również rozwijać się od początku w innych narządach m.in. takich jak skóra (PCFCL, ang. *primary cutaneous follicle centre lymphoma* – pierwotny skórny chłoniak grudkowy) bądź żołądek (MALT *extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue* – pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej) [77, 78].

Poniżej przedstawiono podział węzłowych postaci chłoniaków nieziarnicznych w zależności od przebiegu klinicznego wg klasyfikacji REAL (ang. *Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms* – skorygowana europejsko-amerykańska klasyfikacja nowotworów limfoidalnych) [77].

**Tabela 1. Podział pierwotnie węzłowych chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji REAL w zależności od przebiegu klinicznego**

Chłoniaki o przebiegu powolnym (nieagresywne)	Chłoniaki o przebiegu szybkim (agresywne)	Chłoniaki przebiegające szybko z ciężkim stanem chorego od początku choroby (bardzo agresywne)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła białaczka limfatyczna B komórkowa/chłoniak limfocytarny (CLL, ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)</li> <li>• Makroglobulinemia Waldenströma (<b>WM</b>, ang. <i>Waldenström macroglobulinemia</i>), znana również jako chłoniak limfoplazmocytoidalny (LPL, ang. <i>lymphoplasmacytic lymphoma</i>)</li> <li>• Chłoniak grudkowy (FL, ang. <i>follicular lymphoma</i>)</li> <li>• Chłoniak z komórek płaszczka (MCL, ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chłoniak rozlany z dużych komórek B (<b>DLBCL</b>, ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)</li> <li>• Obwodowy, niespecyficzny chłoniak T komórkowy</li> <li>• Chłoniak angioimmunoblastyczny (<b>AILD</b>, ang. <i>angioimmunoblastic lymphadenopathy</i>)</li> <li>• Anaplastyczny, układowy chłoniak wielkokomórkowy Ki 1 (+) (<b>ALCL</b>, ang. <i>anaplastic large cell lymphoma</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chłoniak Burkitt'a i burkitopodobny</li> <li>• Chłoniaki z komórek prekursorowych</li> <li>• Chłoniak/białaczka B limfoblastyczna</li> <li>• Chłoniak/białaczka T limfoblastyczna</li> <li>• Chłoniak/białaczka T komórkowa osób dorosłych (<b>HTLV 1+</b>) z wykrywalnymi cząstkami ludzkiego wirusa T-limfotropowy (ang. <b>HTLV</b>, <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1</i>)</li> </ul>

Chłoniaki o przebiegu powolnym (nieagresywne)	Chłoniaki o przebiegu szybkim (agresywne)	Chłoniaki przebiegające szybko z ciężkim stanem chorego od początku choroby (bardzo agresywne)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Chłoniak B komórkowy strefy brzeżnej (MZL, ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)</li> </ul>		

Źródło: opracowanie własne na podstawie [77]

Według przedstawionego powyżej podziału do indolentnych postaci NHL należą:

- przewlekła białaczka limfatyczna B komórkowa (CLL);
- makroglobulinemia Waldenströma/chłoniak limfoplazmocytoidalny (WM/LPL);
- chłoniak grudkowy (FL);
- chłoniak z komórek płaszczka (MCL)
- chłoniak B komórkowy strefy brzeżnej (MZL):
  - śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (SMZL, ang. *splenic marginal zone lymphoma*);
  - węzłowy chłoniak strefy brzeżnej (NMZL, ang. *nodal marginal zone lymphoma*);
  - pozawęzłowy chłoniak strefy brzeżnej (MALT, ang. *extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa – associated lymphoid tissue*).

Nieco odmienny podział chłoniaków występuje w Zaleceniach Polskiej Unii Onkologii [40]. Wynika z niego, że do chłoniaków o powolnym przebiegu należą makroglobulinemia Waldenströma, chłoniak grudkowy oraz chłoniak strefy brzeżnej. Inaczej niż w przypadku klasyfikacji REAL, chłoniak z komórek płaszczka opisany został jako choroba o agresywnym przebiegu. Dokładny podział według Zaleceń Polskiej Unii Onkologii został przedstawiony w tabeli poniżej.



**Tabela 2.**  
**Podział chłoniaków wg Zaleceń Polskiej Unii Onkologii**

NHL o przebiegu łagodnym		NHL o przebiegu ulegającym zmianie		NHL o przebiegu agresywnym	
WM	Przeżycie ok. 5 lat; leczenia jak w chłoniakach o małym stopniu złośliwości	CLL	Przebieg: łagodny u 30%, agresywny u 70%	DLBCL	Szansa na przeżycie 5 lat wynosi 50%
FL	Przebieg łagodny; przeżycie wynosi 10-14 lat, podatna na leczenie	Szpiczaki	Wysoka oporność na leczenie, czas przeżycia 29-62 miesiące, może wynosić 20-30 lat	Chłoniak Burkitta	Przebieg agresywny
MZL	Przebieg łagodny, leczenie jak w FL	Choroby łańcuchów ciężkich	Z początku łagodna, ewoluuje w agresywną	MCL	Przebieg agresywny

Źródło: opracowanie własne na podstawie [40]

Kolejna klasyfikacja została przedstawiona na podstawie wytycznych ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) oraz BCSH (ang. *The British Committee for Standards in Haematology* – Brytyjski Komitet do spraw Standardów w Hematologii) [31, 37, 80]. Chłoniaki należące do grupy o powolnym przebiegu przedstawione są podobnie jak w Zaleceniach Polskiej Unii Onkologii. FL, CLL oraz MZL opisywane są jako chłoniaki łagodne, natomiast do grupy chłoniaków o przebiegu agresywnym zostały przyporządkowane DLBCL, chłoniak Burkitta i białaczka limfoplazmoblastyczna.

**Tabela 3.**  
**Podział chłoniaków nieziarnicznych zaproponowany na podstawie wytycznych ESMO oraz BCSH**

Organizacje wydające wytyczne	NHL o przebiegu łagodnym	NHL o przebiegu agresywnym
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>FL – przebieg łagodny, w późnym stadium może być agresywny</li> <li>CLL – przebieg łagodny, w późnym stadium może być agresywny</li> </ul>	n/d
BCSH	<ul style="list-style-type: none"> <li>FL</li> <li>CLL</li> <li>MZL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DLBCL</li> <li>Chłoniak Burkitta</li> <li>Białaczka limfoplazmoblastyczna</li> <li>MCL</li> <li>Chłoniaki związane z infekcją HIV (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności)</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [37, 80]

Przewlekła białaczka limfocytowa, pomimo, że zaliczana do NHL o powolnym przebiegu, klinicznie wyodrębniana jest jednak jako oddzielna jednostka chorobowa. Światowe organizacje, takie jak: AHS (ang. *Alberta Health Services* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta), CCO (ang. *Cancer Care Ontario* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario), NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) także oddzielnie przedstawiają wytyczne i schematy leczenia dotyczące CLL. Bendamustyna zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [19] posiada również osobne wskazanie do stosowania w przewlekłej białaczce limfocytowej. Zatem w dalszej części raportu rozpatrywane będą indolentne chłoniaki nieziarniczne z pominięciem CLL, czyli:

- chłoniak grudkowy **FL**;
- makroglobulinemia Waldenströma **WM**;
- chłoniak strefy brzeżnej **MZL** z podtypami:
  - MALT;
  - SMZL;
  - NMZL.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.3. Etiologia

Czynniki środowiskowe mają duży wpływ na występowanie chłoniaka nieziarnicznego. Do takich czynników należą: ekspozycja na promieniowanie jonizujące, substancje chemiczne takie jak: aromatyczne pochodne benzenu i kwasu fenoksyoctowego, herbicydy oraz substancje chloroorganiczne. Obserwuje się zwiększoną zapadalność u dorosłych, u których w dzieciństwie stosowana była chemioterapia z powodu nowotworu złośliwego [39]. Znaczącą rolę w etiologii NHL odgrywają także predyspozycje genetyczne.

Czynniki mogące sprzyjać powstawaniu nowotworów układu chłonnego zostały przedstawione w poniższej tabeli.



**Tabela 6.**  
**Czynniki sprzyjające rozwojowi nowotworów układu chłonnego**

Czynnik predysponujący	Przykład
Infekcje wirusowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EBV (ang. <i>Epstein-Barr virus</i> – wirus Epsteina-Barr );</li> <li>• HTLV-1;</li> <li>• HCV (ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C);</li> <li>• HIV.</li> </ul>
Zakażenia bakteryjne (czynniki etiopatogenetyczne głównie chłoniaków strefy brzeżnej- MZL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Helicobacter pylori</i>;</li> <li>• <i>Borrelia burgdoferi</i>;</li> <li>• <i>Campylobacter jejuni</i>;</li> <li>• <i>Chlamydia psittaci</i>;</li> </ul>
Choroby autoimmunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Sjögrena;</li> <li>• wole Hashimoto;</li> </ul>
Nabyte niedobory immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AIDS (ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności);</li> <li>• immunosupresyjny zespół przeszczepowy;</li> <li>• leki cytostatyczne i immunologiczne;</li> </ul>
Związki chemiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aromatyczne związki cykliczne (np. pochodne benzenu);</li> <li>• pochodne hydantoiny;</li> <li>• związki ochrony roślin;</li> </ul>
Czynniki fizyczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• promieniowanie jonizujące.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [77]

### 3.4. Patomechanizm

Niezależnie od rodzaju czynnika etiologicznego, mechanizmy patogenetyczne prowadzące do transformacji nowotworowej limfocytów są podobne. Polegają one na wystąpieniu niestabilności genetycznej, z następczym zaburzeniem regulacji ekspresji onkogenów lub utratą funkcji nowotworowych genów supresorowych (antyonkogenów) [78].

Najczęstsze aberracje w materiale genetycznym komórek chłonnych to translokacje, w wyniku których dochodzi do wzmocnienia onkogenów oraz mutacje genów supresorowych, które prowadzą do zaburzeń regulacji cyklu komórkowego, różnicowania i dojrzewania komórek. Najczęściej występuje translokacja t (14;18), prowadząca do nadekspresji białka bcl-2 hamującego apoptozę oraz mogącego być przyczyną oporności na chemioterapię [77].

Mutacje nowotworowych genów supresorowych nie są charakterystyczne dla danego podtypu NHL i pojawiają się zwykle w późniejszych okresach choroby. Wystąpienie aberracji genetycznych prowadzi do powstania klonów komórkowych opornych na leczenie chemioterapią i radioterapią oraz wiąże się ze złym rokowaniem (mniejszy odsetek uzyskanych remisji, krótszy czas przeżycia). Charakterystycznym genem tej grupy jest gen p53, który inicjuje apoptozę komórki. Zmutowany gen p53 produkuje nieprawidłowe białko, które zahamowuje śmierć komórki. W przypadku chłoniaka grudkowego w konsekwencji prowadzi to do transformacji histologicznej w rozlany chłoniak wielokomórkowy DLBCL [77, 78].

### **3.5. Objawy**

Chłoniaki nieziarniczne obejmują wiele, znacznie różniących się między sobą pod względem przebiegu klinicznego jednostek chorobowych, dlatego też objawy choroby mogą być zróżnicowane.

Do pierwszych objawów NHL należą powiększone węzły chłonne (szyi, pod pachami lub w pachwinach), oraz objawy ogólne, które świadczą o aktywności procesu nowotworowego: gorączka, utrata masy ciała, obfite pocenie się (szczególnie w nocy). W przypadku umiejscowienia guza w obszarze pozawęzłowym niektóre z objawów mogą dotyczyć: bólów brzucha (na skutek szybkiego powiększania się śledziony lub wątroby), zmian w obrazie morfologii krwi (małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia), żółtaczkę, duszności (w następstwie nacieku chłoniakowego tkanki płucnej) i zaburzeń neurologicznych pochodzenia obwodowego. Do objawów naciekania szpiku zalicza się leukocytozę, rzadziej leukopenię, niedokrwistość i małopłytkowość [78].

### **3.6. Rozpoznanie**

Ostatecznie rozpoznanie NHL ustala się na podstawie wyniku badania histologicznego, do którego pobiera się węzeł chłonny w całości lub fragment zajętego narządu. Materiał do badania mikroskopowego pozyskuje się metodą biopsji chirurgicznej. Istotną metodą uzupełniającą to badanie jest fluorocytometria przepływowa, która pozwala ocenić immunofenotyp klonu

komórek chłoniakowych we krwi lub szpiku, w oparciu o wyznakowanie ich przeciwciałami monoklonalnymi [77, 78].

Oceny stopnia zaawansowania choroby można dokonać na podstawie szeregu nieinwazyjnych badań obrazowych takich jak: badanie RTG (technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie) klatki piersiowej, tomografia komputerowa, ultrasonografia, oraz badanie izotopowe (w tym scyntygrafia węzłów chłonnych z zastosowaniem izotopu galu, która umożliwia diagnostykę małych zmian węzłowych). Wykonanie morfologii krwi obwodowej oraz ocena cytologiczna i histologiczna szpiku umożliwiają wykrycie rozsiewu procesu chłoniakowego (przejścia w białaczkę). Ocena stężenia białka monoklonalnego we krwi i w moczu jest istotna zwłaszcza przy rozpoznaniu chłoniaka limfoplazmocytoidalnego (makroglobulinemii Waldenströma) [77]. W przypadku umiejscowienia zmian chorobowych w żołądku, niezbędnym badaniem jest gastroduoendoskopia z biopsją błony śluzowej. Endosonografia żołądka umożliwia natomiast ocenę głębokości naciekania, zasięgu zmian i stanu węzłów okołożołądkowych [40].

Kliniczny stopień zaawansowania choroby, wiek chorego, stan ogólnej wydolności i stężenie LDH (ang. *lactate dehydrogenase* – dehydrogenazy mleczanowej), zgodnie z Międzynarodowym Indekssem Prognostycznym [76], mają zasadnicze znaczenie prognostyczne oraz umożliwiają właściwy wybór metody leczenia [77].

### **3.7. Rokowanie i czynniki ryzyka**

Indolentne chłoniaki nieziarniczne zgodnie z definicją charakteryzują się powolnym przebiegiem choroby. Średnia przeżycia bez leczenia wynosi od kilku do kilkunastu lat. Chłoniaki te występują głównie u osób w zaawansowanym wieku, w związku z czym długość życia tych pacjentów nie ulega znacznemu skróceniu ze względu na chorobę. Rzadko dochodzi do objawów ogólnych choroby, jednak większość chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu może ulec histologicznej transformacji do chłoniaków o dużym stopniu złośliwości, wymagających leczenia jak postaci agresywne [78].

Stopień zaawansowania chłoniaków nieziarnicznych oceniany jest według klasyfikacji Ann Arbor [8], która ocenia liczbę narządów zajętych przez chłoniaka (stopnie I – IV, z uwzględnieniem narządów pozalimfatycznych - E) oraz ogólnego stanu zdrowia chorego (stopnie A – B). Pełna ocena chorego obejmuje określenie jego stanu w obu stopniach, np. ocena I A definiowana jest jako zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych przy braku objawów systemowych/ogólnych. Skala ta została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych według klasyfikacji Ann Arbor**

Stopień zaawansowania choroby	Charakterystyka
I IE	zajęcie jednej grupy węzłów chłonnych ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej (E)
II IIE	zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej ze zmianami węzłowymi po tej samej stronie przepony
III IIIE IIIS	zajęcie dwóch lub więcej grup węzłów chłonnych po obu stronach przepony ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej ze zmianami węzłowymi po obu stronach przepony dodatkowo zajęcie śledziony (S)
IV	rozlane lub uogólnione zajęcie 1 lub więcej narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia grup węzłów chłonnych
<b>Dodatkowa ocena stanu chorego</b>	
A	brak objawów systemowych (ogólnych)
B	objawy systemowe: gorączka (>38°C) bez uchwytnej przyczyny, poty nocne, utrata >10% masy ciała w ciągu ostatnich 6 miesięcy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [78]

Czynniki prognostyczne dla chorych na NHL określone są natomiast przez Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI (ang. *International Prognostic Index*) [76]. Zostały one przedstawione w poniższych tabelach.

**Tabela 8.**  
**Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI dla chłoniaków nieziarnicznych**

Czynnik rokowniczy	Wartość pogarszająca rokowanie	
	IPI dla chorych w wieku >60 lat	IPI dla chorych w wieku ≤60 lat
Wydolność czynnościowa chorego wg kryteriów ECOG*	≥2	≥2
Zaawansowanie kliniczne chłoniaka wg klasyfikacji z Ann Arbor	III lub IV	III lub IV
Liczba pozawęzłowych lokalizacji chłoniaka	>1	
Aktywność LDH w surowicy	Przekracza normę	Przekracza normę
Liczba obciążających czynników:	Grupa ryzyka: 0 lub 1 – małe 2 – pośrednio małe 3 – pośrednio duże 4 – duże	Grupa ryzyka: 0 lub 1 – małe 2 lub 3 -- duże

\*ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych)

*Zródło:* opracowanie własne na podstawie [78].

Ponadto dla poszczególnych postaci indolentnych chłoniaków nieziarnicznych wyróżnić można specyficzne czynniki prognostyczne.

**Nieziarniczny chłoniak grudkowy (FL)** jest chorobą związaną z wydłużeniem przeżycia komórek, natomiast nie z ich nadprodukcją. W większości przypadków (ok. 90%) występuje translokacja t(14;18), prowadząca do nadekspresji białka bcl-2 hamującego apoptozę. Przebieg choroby w istotnym stopniu zależy od proporcji komórek nienowotworowych (monocyty/makrofagi, limfocyty T regulatorowe) towarzyszących komórkom chłoniaka FL. Charakterystyczny dla tej postaci NHL jest przebieg nawrotowy, nawet po osiągnięciu całkowitej remisji.[40] U części chorych dochodzi do transformacji w rozlany naciek z licznych dużych komórek. Zgodnie z klasyfikacją REAL [77] świadczy to o przekształceniu w chłoniaka wielkokomórkowego z komórek B. Transformacja zachodzić może nie tylko u chorych w zaawansowanym okresie choroby, ale także po okresie całkowitej remisji [77].

Chłoniak grudkowy dotyczy osób w średnim wieku i w większości przypadków już w momencie wykrycia choroba jest zaawansowana. Rokowanie odnośnie do czasu przeżycia i wyników leczenia zależy głównie od liczby dużych komórek w nacieku oraz od indeksu ich proliferacji tj. od liczby komórek syntetyzujących DNA (ang. *deoxyribonucleic acid* – kwas deoksyrybunukleinowy). Przeżycie 10-letnie chorych w I i II okresie osiąga 64% leczonych, a czas przeżycia wolnego od nawrotu 45% chorych. Osoby młodsze lepiej reagują na leczenie. Transformacja chłoniaka grudkowego w rozlanego chłoniaka wielkokomórkowego DLBCL skraca średni czas przeżycia do 22 miesięcy [77].

Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy chłoniaka grudkowego FLIPI (ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) [40] wymienia następujące czynniki ryzyka:

- wiek >60 lat;
- hemoglobina <12 g/dl;
- stan zaawansowania >II;
- poziom LDH w surowicy > normy;
- liczba zajętych okolic węzłowych >4.

Na podstawie powyższych czynników wyróżnia się trzy grupy ryzyka FL: niskie, średnie i wysokie. Dane dotyczące tych poszczególnych grup zostały przedstawione w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Charakterystyka grup ryzyka w chłoniaku grudkowym wraz z odsetkiem chorych i ich 10-letniego przeżycia**

Grupa ryzyka	Liczba czynników	Odsetek chorych	Odsetek przeżycia 10-letniego
Niskie	0-1	36	71
Średnie	2	37	51
Wysokie	3-5	27	36

Źródło: opracowanie własne na podstawie Zaleceń Polskiej Unii Onkologii [40]

W przypadku pozostałych typów indolentnych chłoniaków nieziarnicznych czynniki predykcyjne są specyficzne.

**Makroglobulinemia Waldenströma (WM)** jest chorobą występującą u mniej niż 2% chorych na NHL. Typ ten pojawia się głównie u osób starszych a jego pierwotnym umiejscowieniem jest zazwyczaj szpik kostny. Czynniki ryzyka są słabo poznane, jednak zauważono, że rozwijająca się wcześniej gammopatia monoklonalna o nieustalonym znaczeniu (MGUS, ang. *monoclonal gammopathy of unknown significance* – choroba zaliczana do gammopatii monoklonalnych [78]), predysponuje do rozwinięcia makroglobulinemii Waldenströma [40]. Szacowany czas przeżycia zależy indywidualnie od stanu chorego. Zazwyczaj jednak, od momentu zdiagnozowania choroby, chorzy przeżywają od 5 do 7 lat [36, 43].

**Pozawęzłowe chłoniaki strefy brzeżnej typu MALT** najczęściej powstają w żołądku, w następstwie procesu zapalnego spowodowanego infekcją bakterią *Helicobacter pylori* lub wirusem typu C zapalenia wątroby bądź autoimmunizacją (zespół Sjögrena, wole Hashimoto). Eliminacja czynnika drobnoustrojowego (głównie dotyczy to usunięcia *Helicobacter pylori*) w fazie onkogenezy powoduje regresję choroby. Dlatego też do niekorzystnych czynników predykcyjnych odpowiedzi chłoniaka MALT żołądka na antybiotykoterapię należą: nieobecność *H. pylori*, zajęcie węzłów okołożołądkowych, umiejscowienie proksymalne nacieku, ekspozycja jądrowa białka bcl-10, obecność komponentu o wysokiej złośliwości oraz translokacja t(11; 18) [40].

Czynniki ryzyka występowania indolentnych NHL przedstawione zostały poniżej za pomocą mierników stanów zdrowia dotyczących choroby oraz zgonów. Wykorzystano surowy współczynnik zapadalności (CIR, *ang. crude incidence rate*) i zgonów (CMR, *ang. crude mortality rate*) [39]. Współczynniki te definiowane są jako liczba zgłoszonych w danym roku kalendarzowym nowych zachorowań/zgonów z powodu danej choroby w przeliczeniu na 100 tysięcy osób. Obliczane są na podstawie poniższego wzoru:

**$CIR(CMR)=[\text{liczba zgłoszonych nowych zachorowań (zgonów)}/\text{liczebność badanej populacji}] * 100\ 000$**

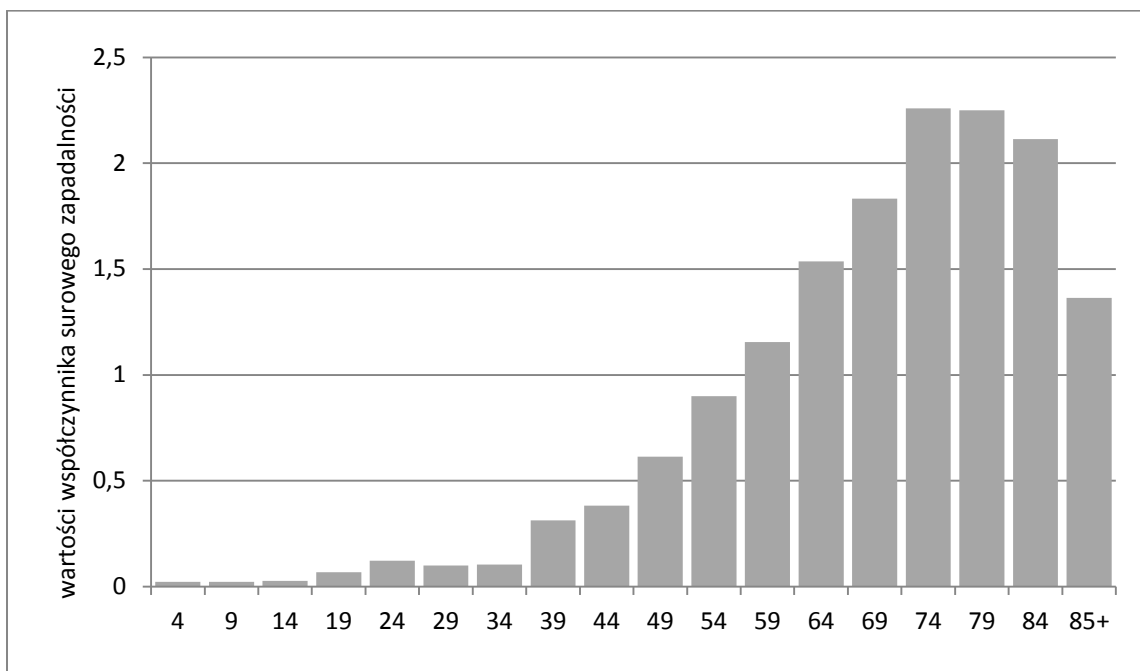
Wartość współczynnika zapadalności/zgonów zależy od wszystkich czynników etiologicznych właściwych dla danego nowotworu, jak również od biologii tego nowotworu oraz możliwości terapeutycznych w danej jednostce chorobowej [42].

Zapadalność i umieralność została przedstawiona za pomocą dostępnych danych dotyczących chłoniaka nieziarnicznego grudkowego (guzkowego) (FL), pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów [9]. Jest to podtyp chłoniaka nieziarnicznego o powolnym przebiegu występujący porównywalnie często do MZL. Jednak dane dotyczące pozostałych podtypów NHL nie są zbierane przez Krajowy Rejestr Nowotworów.

Średnia liczba nowych przypadków z rozpoznaniem chłoniaka nieziarnicznego grudkowego z kolejnych lat (1999 – 2010) dla poszczególnych pięcioletnich przedziałów wiekowych zostały przedstawione na poniższym wykresie. Etykiety danych stanowią górne granice przedziałów.



**Rysunek 3.**  
**Średnie wartości współczynnika surowego zapadalności na chłoniaka  
grudkowego z lat 1999 - 2010 dla populacji polskiej**

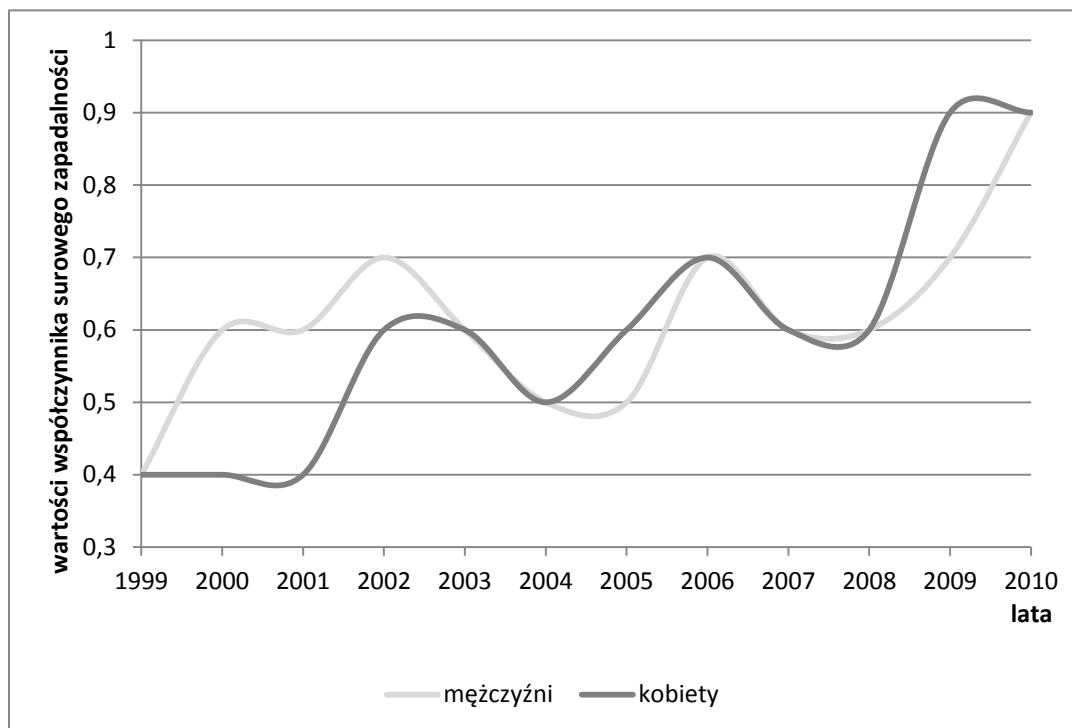


Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów [9]

Z powyższego wykresu wynika, że najwyższa zapadalność na chłoniaka grudkowego występuje wśród osób w wieku 74-84 lata. Zauważalna jest tendencja wzrostowa zapadalności wraz ze wzrostem wieku populacji.

Zapadalność na chłoniaka nieziarniczego grudkowego w Polsce była nieco większa wśród mężczyzn niż wśród kobiet w latach 1999-2003, natomiast od roku 2003 do 2010 zapadalność jest porównywalna, a jej tendencja jest wzrostowa. Opisane zależności przedstawia wykres poniżej.

**Rysunek 4.**  
**Średnie wartości wskaźnika surowego zapadalności z powodu chłoniaka  
grudkowego z rozróżnieniem na płeć w populacji polskiej w latach 1999 –  
2010**

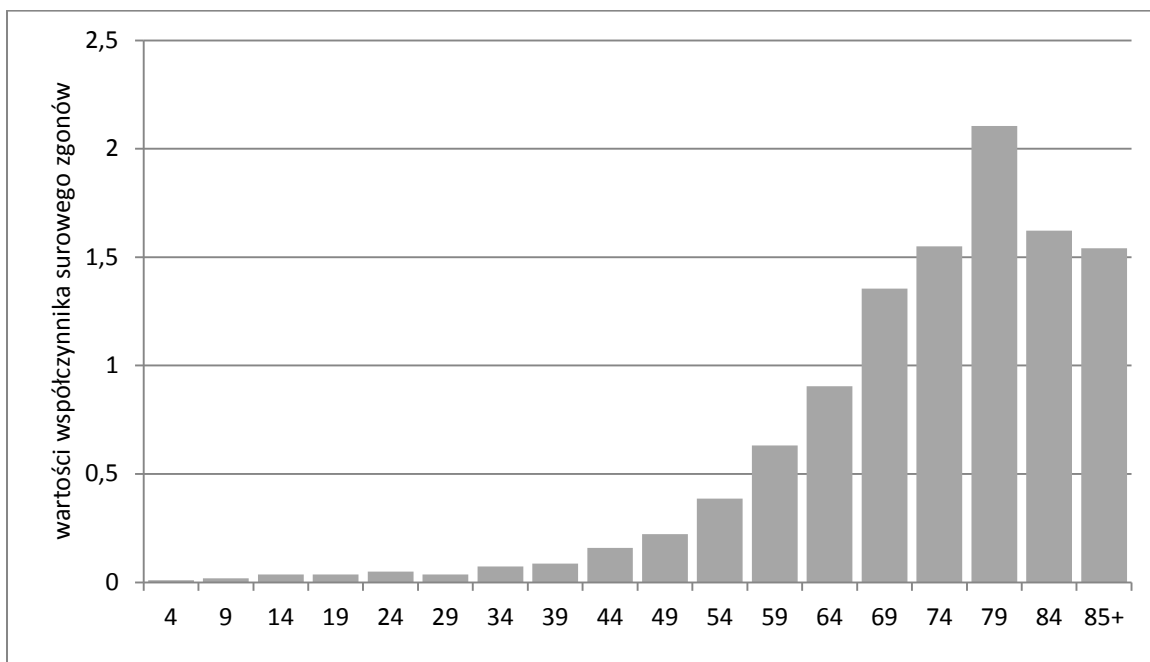


Źródło: Opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów [9]

Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne w zakresie umieralności, pochodzące z danych Krajowego Rejestru Nowotworów, również dotyczące tylko chłoniaka grudkowego (FL).

Dla chłoniaka grudkowego zauważalny wzrost zgonów występuje po 50. roku życia, natomiast po 80. roku życia liczba zgonów zaczyna spadać. Maksymalna wartość współczynnika zgonu wynosi 2,1. Wartość ta stanowi średnią z 11 kolejnych lat, bez rozróżnienia na płeć w przedziale wiekowym 75 – 79 lat. Można więc wnioskować, że osoby w tym wieku tworzą grupę zwiększonej umieralności na chłoniaka FL. Średnie z kolejnych lat (1999 – 2010) dla poszczególnych pięcioletnich przedziałów wiekowych zostały przedstawione na poniższym wykresie. Etykiety danych stanowią górne granice przedziałów.

**Rysunek 5.**  
**Średnie wartości współczynnika surowego zgonów z powodu chłoniaka  
grudkowego z lat 1999 - 2010 dla populacji polskiej**

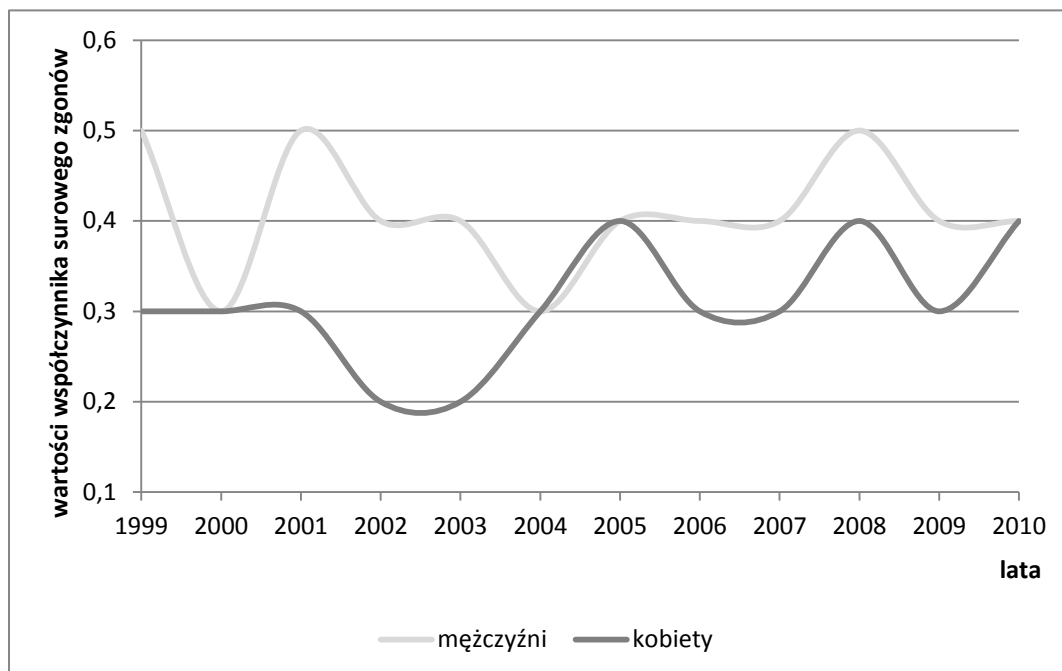


Źródło: opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów [9]

W Polsce w latach 1999-2010 odnotowano wyższą umieralność w populacji męskiej niż wśród kobiet.

**Rysunek 6.**

**Średnie wartości wskaźnika surowego zgonów z powodu chłoniaka  
grudkowego z rozróżnieniem na płeć w populacji polskiej w latach 1999 –  
2010**



Źródło: opracowanie własne na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów [9]

### 3.8. Leczenie

Indolentne chłoniaki nieziarniczne należą do chorób wolnopostępujących i nie wszyscy chorzy wymagają podjęcia leczenia. W przypadkach mało zaawansowanej choroby, bez objawów systemowych (stadium A wg klasyfikacji z Ann Arbor) przyjmuje się strategię wyczekującą typu „obserwuj i czekaj” (ang. *watch and wait*). Chorzy w tym okresie kierowani są na badania kontrolne co 3-6 miesięcy [40, 77].

Nadrzędnym celem leczenia NHL jest zapewnienie choremu optymalnego komfortu życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na skuteczne opanowanie objawów lub powikłań choroby. Dąży się do uzyskania całkowitej lub częściowej remisji [40].

Metody terapii przeciwnowotworowej obejmują: leczenie chirurgiczne, radioterapię, immunoterapię, przeszczepienie komórek macierzystych,

chemioterapię oraz terapię skojarzoną. Poszczególne typy leczenia wraz ze wskazaniami do ich zastosowania zostały opisane poniżej.

### **Leczenie chirurgiczne**

Lokalizacja chłoniaków często dotyczy innych narządów niż węzły chłonne. Chłoniaki pierwotnie pozawęzłowe najczęściej występują w migdałkach podniebiennych, żołądka, jelitach, mózgowiu, jądrach, jajnikach, skórze i kościach. W powyższych sytuacjach rozważane jest przeprowadzenie operacji chirurgicznej z usunięciem guza lub całego narządu. Szczególnie dotyczy to chorych z SMZL (oraz innych podtypów NHL ze splenomegalią - powiększeniem śledziony), u których postępowaniem z wyboru jest usunięcie śledziony [78]. Również wykonanie operacyjnego usunięcia żołądka, w przypadku chłoniaka o małym stopniu złośliwości, może być zabiegiem leczącym pozwalającym na trwałe wyleczenie. Poza wymienionymi wskazaniami, leczenie chirurgiczne nie ma większego zastosowania [65].

### **Radioterapia**

Radioterapia jest metodą umożliwiającą zniszczenie komórek nowotworowych przy pomocy promieniowania jonizującego. Najczęściej stanowi uzupełnienie chemioterapii, jednak w przypadkach ograniczenia choroby do jednego narządu napromieniowanie okolicy zajętej przez guz uważa się za standardowe postępowanie. Ponadto, u chorych nie kwalifikujących się do autotransplantacji komórek macierzystych, uzyskuje się korzystne wyniki stosując radioimmunoterapię. Jest to terapia polegająca na stosowaniu przeciwciała połączonego dodatkowo z radioaktywnym izotopem jodu  $I^{131}$  lub itru  $Y^{90}$  (produkt  $Y^{90}$ -ibrytomomab tiuksetanu oraz  $I^{131}$ -tositumomab). Pierwiastek ten emituje promieniowanie, które dzięki połączeniu ze skierowanym przeciwciałem, precyzyjnie niszczy komórki nowotworowe, jednocześnie nie narażając chorego na duże dawki promieniowania [40, 65, 78].

### **Immunoterapia**

Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, swoiście skierowanych przeciwko antygenom komórek nowotworowych, umożliwia uzyskanie większego odsetka pozytywnych odpowiedzi, przedłużenia czasu remisji oraz stabilizację procesu chorobowego. W chłoniakach B-komórkowych do najczęściej stosowanych należy przeciwciało anty-CD20, rytuksymab. Podobnie jak w przypadku radioterapii, metoda ta może być stosowana samodzielnie lub w terapii skojarzonej. Standardowym schematem postępowania jest łączenie cytostatyków z rytuksymabem (potwierdzone dowody kliniczne w badaniach III fazy). Umożliwia to osiągnięcie większej skuteczności leczenia w porównaniu z chemioterapią. Rytuksymab stosowany jest również samodzielnie oraz w kontynuacji terapii skojarzonej [40, 78].

### **Transplantacja komórek macierzystych**

Autotransplantacja komórek krwiotwórczych, czyli przeszczepienie własnych komórek macierzystych krwi obwodowej lub szpiku kostnego, oraz allotransplantacja (przeszczepienie komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy) są metodami leczenia wspomagającego (postępowania konsolidującego) w przypadku 2. lub 3. remisji choroby. Stosuje się je w celu przyspieszenia odnowy układu krwiotwórczego po leczeniu mieloablacyjnym (zniszczeniu komórek układu krwiotwórczego i odpornościowego biorcy metodami chemicznymi lub fizycznymi). Do podjęcia tej terapii kwalifikują się głównie osoby młode, ale także osoby, u których nastąpiło szybkie wznowienie choroby (okres remisji poniżej 6 miesięcy) oraz w przypadku średniego i wysokiego ryzyka wg FLIPI [40].

### **Chemioterapia i immunoterapia**

Zasadniczym sposobem leczenia chłoniaków jest chemioterapia, stosowana samodzielnie lub w schematach z radioterapią lub przeciwciałami monoklonalnymi. Uzupełnienie chemioterapii, działającej na szybko dzielące się komórki, o dodatkowe metody (radio- i immunoterapia), polegające na niszczeniu w fazie spoczynku konkretnych komórek (z odpowiednimi markerami powierzchniowymi), pozwala na uzyskanie lepszych wyników leczenia [65]. Metodą najmniej obciążającą chorego jest monoterapia doustnym lekiem

alkilującym (chlorambucilem lub cyklofosfamidem). Chemioterapia wielolekowa umożliwia natomiast szybsze uzyskanie odpowiedzi, ale jest przez to bardziej toksyczna (uszkadza szpik, błony śluzowe i inne ważne narządy) [40]. Dlatego też stosowana jest w cyklach, co oznacza, że po każdym okresie podawania leku następuje przerwa na odpoczynek i poprawę stanu organizmu. Ponadto, programy zawierające mitoksantron i/lub fludarabinę oraz długie stosowanie leków alkilujących zmniejszają zdolność mobilizacji komórek z markerem powierzchniowym CD34 do autotransplantacji. Schematy zawierające rytuksymab i analogi puryn wymagają zastosowania terapii wspomagającej w postaci podawania leków przeciwwirusowych lub antybiotyków [40].

W terapii chłoniaków stosowane są następujące preparaty oraz złożone schematy leczenia:

- **leki alkilujące** (chlorambucyl, cyklofosfamid) ± prednizon;
- **złożona chemioterapia zawierająca leki alkilujące** COP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) oraz CHOP (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna, prednizon);
- **analogi puryn** (kladrybina, fludarabina, pentostatyna);
- **terapia skojarzona z analogami puryn** FC (fludarabina, cyklofosfamid); KC (kladrybina, cyklofosfamid); FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron); KMC (kladrybina, cyklofosfamid, mitoksantron);
- **przeciwciała monoklonalne** (alemtuzumab, rytuksymab);
- **chemioimmunoterapia** – terapia skojarzona z analogami puryn, lekami alkalizującymi i przeciwciałami monoklonalnymi (FC + R – fludarabina, cyklofosfamid, rytuksymab; KC + R – kladrybina, cyklofosfamid, rytuksymab; FluCam – fludarabina, alemtuzumab);
- **radioimmunoterapia** – terapia skojarzona z przeciwciałami monoklonalnymi znakowanymi radioaktywnym pierwiastkiem (ibrytumomab tiuksetan Y<sup>90</sup>, tositumomab I<sup>131</sup>);

- **wysokie dawki steroidów;**
- **bendamustyna** (ma unikalną strukturę chemiczną, zawiera zarówno fragment alkilujący jak i pierścień purynowy).

Mechanizm działania leków alkilujących polega na tworzeniu wiązań chemicznych z grupami aminowymi, karboksylowymi i fosforanowymi. W wyniku powstania tych wiązań dochodzi do alkilizacji DNA, RNA (ang. *ribonucleic acid* – kwas rybonukleinowy), białka oraz składników błony komórkowej niezależnie od fazy cyklu komórkowego, co powoduje hamowanie podziałów komórkowych. Chlorambucyl odznacza się także indukowaniem apoptozy na drodze kontrolowanej przez białko p53 [79].

Analogi puryn powodują apoptozę komórek docelowych, hamując aktywność polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej. Substancje te mają duże powinowactwo do komórek układu limfatycznego, co warunkuje ich częściową selektywność i silne działanie na komórki limfoidalne [79, 83].

Przeciwciała monoklonalne takie jak alemtuzumab (przeciw antygenowi CD52) lub rytuksymab (przeciw antygenowi CD20) wywołują cytotoksyczność zależną od przeciwciał oraz od układu dopełniacza, poprzez związanie się z odpowiednimi antygenami, a także powodują apoptozę komórek chłoniakowych [79].

Należy zaznaczyć, iż podczas intensywnej i toksycznej terapii podstawowej oraz w terminie późniejszym nawet wiele lat po leczeniu stosowane jest leczenie wspomagające, celem likwidacji i łagodzenia późnych powikłań leczenia.

### **Wskazania do leczenia**

Wskazania do podjęcia leczenia zależą zarówno od postaci chłoniaka jak też od jego stopnia zaawansowania, umiejscowienia narządowego oraz współistnienia charakterystycznego zagrożenia [40].

Wskazaniami do rozpoczęcia terapii **chłoniaka grudkowego FL** są:

- wystąpienie objawów ogólnych (tzw. objawy B);



- zaobserwowanie progresji choroby w ciągu 3 miesięcy obserwacji;
- upośledzenie funkcji szpiku objawiające się: Hb (hemoglobina)  $\leq 10$  g/dl, leukocyty  $< 3$  G/l (miliard/litr), płytki krwi  $< 100$  G/l;
- wystąpienie zmiany masywnej (guza nowotworowego) o średnicy  $> 7$  cm;
- powiększenie śledziony ( $> 16$  cm);
- objawy uciskowe;
- obecność płynu wysiękowego w jamie(ach) ciała;
- zagrożenie funkcjonowania ważnych narządów;
- zajęcie przez chorobę nerek;
- wystąpienie ognisk kostnych;
- zajęcie więcej niż trzech okolic węzłowych.

Ponadto leczenie przeciwnowotworowe należy podjąć gdy chory wyraża taką wolę, a także gdy istnieje możliwość uzyskania długotrwałej remisji [40].

Wskazania do podjęcia leczenia **chłoniaków strefy brzeżnej MZL** (MALT, NMZL, SMZL) zależą od lokalizacji choroby, stanu zaawansowania oraz współistnienia charakterystycznego zagrożenia. W przypadku chłoniaków strefy brzeżnej typu węzłowego wskazania do podjęcia terapii są takie same jak w chłoniaku grudkowym FL. Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej **SMZL** z występującymi objawami i narastaniem cytopenii (niedobór komórek krwi) stanowi wskazanie do splenektomii (usunięcie śledziony). Postępowaniem z wyboru w chłoniakach **MALT żołądka** jest eradykacja (całkowite usunięcie czynnika chorobotwórczego) bakterii *H. pylori*, z zastosowaniem antybiotykoterapii. Dalsze postępowanie zależy od oceny endoskopowej z powtórnią biopsją błony śluzowej po 3 miesiącach. Wdrożenie leczenia przeciwnowotworowego wskazane jest w przypadku progresji choroby lub utrzymywania się objawów [40].

Chorzy z **makroglobulinemią Waldenströma LPL/WM** kwalifikują się do podjęcia leczenia przeciwnowotworowego w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych wywołanych paraproteiną (niekorzystna dla organizmu immunoglobulina, produkowana przez komórki chłoniaka), takich jak zaburzenia neurologiczne, neuropatia obwodowa, amyloidowa oraz w przypadku cytopenii, progresji choroby, adenopatii lub powiększenia narządów oraz wystąpienia objawów ogólnoustrojowych [3].

### 3.8.1. Wytyczne i rekomendacje światowe

W wyniku szerokiego przeszukiwania stron internetowych oraz baz medycznych odnaleziono 9 wytycznych, w których przedstawiono rekomendowane sposoby leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych na świecie, opracowanych przez:

- organizacje medyczne:
  - wytyczne **NCCN** (ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2012 [46]: dotyczące postępowania z NHL; z roku 2012, dotyczące postępowania z WM/LPL [47];
  - wytyczne **ESMO** (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2008: dotyczące diagnostyki i postępowania z pierwotnym chłoniakiem skórny [30]; z roku 2010: dotyczące diagnostyki i postępowania z chłoniakiem MALT [89]; z roku 2011: dotyczące diagnostyki i postępowania z FL [29];
  - wytyczne **BCSH** (ang. *The British Committee for Standards in Haematology* – Brytyjski i Komitet do spraw Standardów w Hematologii) z roku 2002: dotyczące leczenia węzłowych NHL [80]; z roku 2006: dotyczące postępowania z WM [37], z roku 2011: dotyczące diagnostyki i postępowanie z FL [5];

- wytyczne **ASCO** (ang. *American Society of Clinical Oncology* – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) z roku 2008, dotyczące postępowania z chłoniakami i CLL [6];
- wytyczne **SIE** (ang. *The Italian Society of Hematology* – Włoskie Towarzystwo Hematologów), **SIES** (ang. *The Italian Society of Experimental Hematology* – Włoskie Towarzystwo Hematologii Eksperymentalnej), **GITMO** (ang. *The Italian Group for Bone Marrow Transplantation* – Włoska Grupa ds. Przeszczepień Szpiku Kostnego) z roku 2008, dotyczące postępowania z pozawęzłowymi NHL [88];
- organizacje rządowe:
  - wytyczne **CCO** (ang. *Cancer Care Ontario* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) [7] z roku: 2011 dotyczące zastosowania schematów CEPP i CHOP, z roku 2012 dotyczące zastosowania schematów R + F, FC, R + FCM, R + Ch, COP, R + COP, R + CHOP oraz cyklofosfamidu, fludarabiny, rytuksymabu oraz chlorambucylu w monoterapii;
  - rekomendacje **NICE** (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2012, dla rytuksymabu w postępowaniu z FL w III/IV stadium w I linii leczenia [50]; z roku 2010, dla rytuksymabu w postępowaniu z FL w III/IV stadium opornym na leczenie/nawrotowym [49]; z roku 2010, dla bendamustyny w postępowaniu z indolentnymi NHL opornymi na leczenie rytuksymabem [48]
  - wytyczne **AHS** (ang. *Alberta Health Services* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z roku 2011, dotyczące postępowania z chłoniakami [3];

- o rekomendacja **SMC** (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Agencja Oceny Technologii Medycznych) z roku 2011, dla bendamustyny [75];

Wytyczne zostały szczegółowo przedstawione w tabelach poniżej.

**Tabela 10.**  
**Indeks skrótów leków i schematów zalecanych w wytycznych i rekomendacjach**

Skrót	Pełna Nazwa
<b>90-Y</b>	izotop itru-90
<b>BEAM</b>	karmustyna + etopozyd + cytarabina + melfalan
<b>Bo</b>	bortezomib
<b>C</b>	cyklofosfamid
<b>CEPP</b>	cyklofosfamid + etopozyd + prokarbazyna + prednizon
<b>Ch</b>	chlorambucyl
<b>CHOP</b>	cyklofosfamid + doksorubicyna (znana również jako adriamycyna)+ winkrystyna + prednizon
<b>COP</b>	cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
<b>E</b>	etopozyd
<b>F</b>	fludarabina
<b>FC</b>	fludarabina + cyklofosfamid
<b>FCM</b>	fludarabina + cyklofosfamid + mitoksantron
<b>FM</b>	fludarabina + mitoksantron
<b>FMD</b>	fludarabina + mitoksantron + deksametazon
<b>GDP</b>	gemcytabina + deksametazon + cisplatyna
<b>GELF</b>	fr. <i>Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i> – francuska organizacja zajmująca się badaniami nad FL
<b>Gy</b>	Grej
<b>H. pylori</b>	<i>Helicobacter pylori</i>
<b>HCT</b>	ang. <i>hematopoietic cell transpalantation</i> – przeszczepienie komórek krwiotwórczych
<b>HDC</b>	ang. <i>high dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa
<b>Ibr</b>	Ibrytumomab tiuksetan
<b>IFN-α</b>	interferon alfa
<b>IFRT</b>	ang. <i>involved field radiation therapy</i> — radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
<b>IPP</b>	inhibitor pompy protonowej

Skrót	Pełna Nazwa
K	kladrybina
MACOP-B	metotreksat + doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon + bleomycyna
MEP	mitomycyna + etopozyd + mitoksantron
P	prednizon
PEC	cisplatyna + epirubicyna + cyklofosfamid
R	rytuksymab
SCT	ang. <i>stem cell transplantation</i> – przeszczepienie komórek macierzystych
T	talidomid
Tos	tositumomab
V	winkrystyna

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 11.**  
**Światowe wytyczne organizacji medycznych leczenia indolentnego chłoniaka nieziarniczego**

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
NCCN 2012 [46,47]	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I – II IFRT                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ immunoterapia</li> <li>○ chemioterapia</li> <li>○ radioterapia</li> </ul> </li> <li>▪ stadium II, III-IV</li> <li>▪ (leczenie w przypadku spełnienia kryteriów GELF)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bendamustyna + R</li> <li>○ R + CHOP (kategoria 1)*</li> <li>○ R + COP kategoria 1)*</li> <li>○ R + FMD [kategoria 2B]</li> <li>○ Radioimmunoterapia (kategoria 3)*</li> <li>○ R</li> <li>○ radioterapia miejscowa</li> </ul> </li> </ul> <p>U starszych lub niedołącznych chorych (w przypadku, gdy powyższe leczenie nie jest wskazane w opinii lekarza prowadzącego)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• radioimmunoterapia</li> <li>• R</li> <li>• monoterapia lekami alkilującymi (np. Ch, C) ± R</li> <li>• IFRT ± leczenie ogólnoustrojowe</li> </ul>	<p><b><u>MALT przewodu pokarmowego</u></b></p> <p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I-II</li> </ul> <p>Chorzy z <i>H. pylori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aktualnie obowiązująca antybiotykoterapia + IPP</li> </ul> <p>Chorzy bez <i>H. pylori</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia</li> <li>○ R (u chorych z przeciwwskazaniami do radioterapii)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium III-IV</li> <li>○ chemioimmunoterapia</li> <li>○ radioterapia miejscowa</li> <li>○ obserwacja</li> </ul>	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bo ± R</li> <li>▪ Bo + deksametazon</li> <li>▪ Bo + deksametazon+R</li> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R</li> <li>▪ R + C + P (prednizon)</li> <li>▪ R + C + deksametazon</li> <li>▪ T + R</li> <li>▪ Bendamustyna + R</li> <li>▪ K + R</li> <li>▪ Ch</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ FC + R</li> </ul> <p><b>LECZENIE RATUJĄCE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ alemtuzumab</li> <li>▪ Bo + R</li> <li>▪ Bo + deksametazon</li> <li>▪ Bo + deksametazon + R</li> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ ewerolimus</li> <li>▪ ofatumumab (u chorych nietolerujących R)</li> <li>▪ R</li> </ul>

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + C + P</li> <li>▪ R + C + deksametazon</li> <li>▪ T + R</li> <li>▪ bendamustyna + R</li> <li>▪ K + R</li> <li>▪ Ch</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ F + C + R</li> <li>▪ wysokodawkowa terapia + SCT</li> <li>▪ allogeniczne SCT (ablacyjne lub nieablacyjne)</li> </ul>
	<p><b>LECZENIE II RZUTU (i kolejnych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bendamustyna+Bo+R</li> <li>▪ chemioimmunoterapia (jak w I rzucie)</li> <li>▪ R + FCM (kategoria 1)*</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ radioimmunoterapia (kategoria 1)*</li> <li>▪ allogeniczne SCT</li> <li>▪ R</li> </ul>	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antybiotykoterapia</li> <li>▪ radioterapia</li> </ul> <p><b>LECZENIE III RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie ogólnoustrojowe</li> <li>▪ radioterapia miejscowa</li> </ul> <p><b><u>Pozostałe chłoniaki typu MALT</u></b></p> <p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium I-II:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IFR</li> <li>○ obserwacja</li> <li>○ leczenie operacyjne</li> <li>○ radioterapia miejscowa</li> </ul> </li> </ul>	b/d

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium III-IV (jak w zaawansowanym stadium FL):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ bendamustyna + R</li> <li>○ C (cyklofosfamid)</li> <li>○ R + CHOP (kategoria 1)*</li> <li>○ R + COP kategoria 1)*</li> <li>○ R + FMD</li> <li>○ radioimmunoterapia (kategoria 3)*</li> <li>○ R</li> <li>○ radioterapia miejscowa</li> </ul> </li> <li><b>LECZENIE II RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ RT</li> <li>○ Leczenie jak w przypadku FL w zaawansowanym stadium</li> <li>○ bendamustyna + R</li> <li>○ C</li> <li>○ R + CHOP (kategoria 1)*</li> <li>○ R + COP kategoria 1)*</li> <li>○ R + FMD</li> <li>○ Radioimmunoterapia (kategoria 3)*</li> <li>○ R</li> <li>○ radioterapia miejscowa</li> </ul> </li> <li><b>NMZL</b></li> <li>▪ zgodnie z rekomendacjami NCCN dla FL</li> <li><b>SMZL</b> (W przypadku progresji choroby – leczenie zgodnie z rekomendacjami NCCN dla zaawansowanego FL)</li> <li>Chorzy z HCV</li> </ul>	



Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adekwatna terapia</li> <li>Chorzy bez HCV</li> <li>▪ obserwacja</li> <li>▪ usunięcie śledziony</li> <li>▪ R</li> </ul>	
BCSH 2002, 2006, 2011 [80, 37, 5]	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I – II:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia miejscowa (24 Gy) [I*, A**]</li> <li>○ IFRT (ang. <i>involved field radiation therapy</i> — radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych) [II*, C**]</li> <li>○ obserwacja [II*, C**]</li> <li>○ radioimmunoterapia</li> </ul> </li> <li>▪ stadium zaawansowane:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obserwacja [I*, B**]</li> <li>○ chemioterapia + R [I*, A**]</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>MALT przewodu pokarmowego</b></p> <p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antybiotykoterapia</li> <li>▪ radioterapia</li> <li>▪ Ch</li> </ul>	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ środki alkilujące w schematach</li> <li>▪ F</li> <li>▪ K</li> <li>▪ R</li> </ul>
	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium III – IV:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia + R (u chorych nieleczonych wcześniej R [I*, A**] i chorych leczonych R, u których wystąpiła odpowiedź ) [I*, C**]</li> </ul> </li> <li>▪ leki alkilujące: R + C + V (winkrystyna) + prednizolon</li> <li>▪ antracykliny i analogi nukleozydu [I*, A**]</li> <li>○ radioimmunoterapia + 90Y-</li> </ul>	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium: III - IV               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ FMD</li> <li>▪ CHOP</li> <li>▪ R</li> </ul> </li> <li>○ radioterapia</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ plazmafereza</li> <li>▪ środki alkilujące w schematach</li> <li>▪ F</li> <li>▪ K</li> <li>▪ T (talidomid)</li> <li>▪ HCT</li> </ul>

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
	ibrytumomab-tiuksetan (u osób starszych i opornych lub źle znoszących chemioterapię i rytuksymab) [II*, B**] ○ HDC + autologiczne SCT (do rozważenia w konkretnych przypadkach) [I*, B**] ○ radioterapia paliatywna (4 Gy do 24 Gy) [I, B]		
<b>ESMO 2008, 2010, 2011</b> <b>[30, 29, 89]</b>	<b>LECZENIE I RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stadium I – II:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia [II*, B**]</li> <li>○ baczna obserwacja</li> <li>○ leczenie ogólnoustrojowe [IV, B]</li> </ul> </li> <li>• stadium III – IV               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie jedynie w przypadku wystąpienia objawów B, upośledzenia układu krwionośnego, dużej masy nowotworu, ucisku na organy podstawowych funkcji życiowych, wodobrzusza, wysięku opłucnego, gwałtowna progresja chłoniaka [I*, A**].</li> <li>○ polichemioterapia [I*, B**]:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R (rytuksymab) +CHOP</li> <li>▪ R+COP</li> <li>▪ R+FC</li> <li>▪ R+FM (fludarabina + mitoksantron)</li> <li>▪ R+bendamustyna</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<b><u>MALT przewodu pokarmowego</u></b> <b>LECZENIE I RZUTU:</b>  Likwidacja ognisk <i>H. Pylori</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antybiotykoterapia [II, A]</li> <li>▪ (baczna obserwacja)</li> <li>▪ stadium I – II (bez <i>H. Pylori</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia</li> </ul> </li> </ul>	<b><u>MALT skóry</u></b> <b>LECZENIE I RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium IV:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ antybiotykoterapia</li> <li>○ R</li> <li>○ radioterapia</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;">b/d</p>

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schemat z antracykliną w przypadku podejrzenia transformacji w formę agresywną               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioimmunoterapia (chorzy z niskim profilem ryzyka) [III*, B**]:</li> </ul> </li> <li>▪ R</li> <li>▪ R + Ch (chlorambucyl)</li> </ul>		
	<p><b>LECZENIE II RZUTU (w zależności od skuteczności leczenia I rzutu):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bendamustyna po CHOP lub CHOP po bendamustynie. Dodatek R powinien być zastosowany jeżeli poprzednie leczenie schematem z przeciwciałami dało remisję w zakresie od 6 do 12 m-cy [IV*, C**].</li> <li>▪ radioimmunoterapia (szczególnie u osób starszych)</li> <li>▪ HDC (ang. <i>high dose chemotherapy</i> – chemioterapia wysokodawkowa) + autologiczne SCT (ang. stem cell transplantation – przeszczepienie komórek macierzystych) po schematach z R [I*, B**]</li> <li>○ allogeniczne SCT (u młodych chorych z wysokim profilem ryzyka)</li> </ul>	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <p>Likwidacja ognisk <i>Helicobacter Pylori</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antybiotykoterapia + IPP</li> </ul> <p>Chorzy z chorobami układowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie ogólnoustrojowe</li> <li>▪ Chemioterapia lub/i immunoterapia [III**]:</li> <li>▪ C (cyklofosfamid)</li> <li>▪ Ch</li> <li>▪ F (fludarabina)</li> <li>▪ K (kladrybina)</li> <li>▪ R</li> <li>▪ schematy z antracyklinami (u chorych z zaawansowanym nowotworem)</li> </ul>	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium IV:</li> <li>○ wstrzykiwania bezpośrednie do zmian:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kortykosteroidy</li> <li>▪ IFN-α (interferon alfa)</li> <li>▪ R</li> </ul> </li> <li>○ R</li> </ul> <p style="text-align: right;">b/d</p>

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
ASCO 2008 [6]	<b>LECZENIE I RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ immunochemioterapia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ R + BEAM (karmustyna + etopozyd + cytarabina + melfalan)</li> </ul> </li> </ul> <b>LECZENIE II RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCT</li> </ul>	<b><u>MALT przewodu pokarmowego</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antybiotykoterapia</li> <li>▪ Bo (bortezomib)</li> <li>▪ R + F</li> </ul>	b/d
SIE, SIES, GITMO 2008 [88]	b/d	<b><u>MZL płucny</u></b> <b>LECZENIE I RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I – II:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CHOP (i podobne schematy)</li> <li>▪ MACOP-B (metotreksat + doksorubicyna + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon + bleomycyna)</li> <li>▪ FM</li> <li>▪ COP</li> <li>▪ R + chemioterapia</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <b>LECZENIE II RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium III – IV:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia</li> <li>○ chemioterapia</li> </ul> </li> </ul>	b/d

\*poziom dowodów, \*\*siła rekomendacji, \*\*\*wszystkie rekomendacje NCCN w kategorii 2A wg klasyfikacji NCCN, o ile nie wskazano inaczej.

Źródło: opracowanie własne

**Tabela 12.**  
**Światowe wytyczne organizacji rządowych leczenia indolentnych chłoniaków nieziarniczych**

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
CCO 2011, 2012 [7]	Autorzy rekomendacji zalecają schemat CEPP, F + C oraz C, nie podając jednak linii leczenia, w której schemat może być stosowany. CEPP rekomendowany jest w leczeniu NHL umiarkowanego stopnia.		
	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ch ± P</li> <li>▪ CHOP</li> <li>▪ COP</li> </ul> <p>Chorzy nieleczeni wcześniej R:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R + COP</li> <li>▪ R + Ch</li> </ul>	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ch ± P</li> <li>▪ CHOP</li> <li>▪ COP</li> </ul> <p>Chorzy nieleczeni wcześniej R:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R + COP</li> <li>▪ R + Ch</li> </ul>	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ch ± P</li> <li>▪ CHOP</li> <li>▪ COP</li> </ul> <p>Chorzy nieleczeni wcześniej R:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R + COP</li> <li>▪ R + Ch</li> </ul>
	<p><b>LECZENIE KOLEJNYCH RZUTÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R</li> <li>▪ F (III-IV stopień)</li> </ul> <p>Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie R i nie wymagali leczenia przez co najmniej 1 rok, chorzy nieleczeni wcześniej R:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R+COP</li> <li>▪ R + FCM</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ R + Ch</li> </ul> <p>Chorzy nieleczeni wcześniej R</p>	<p><b>LECZENIE KOLEJNYCH RZUTÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ F (III-IV stopień)</li> </ul> <p>Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie R i nie wymagali leczenia przez co najmniej 1 rok, chorzy nieleczeni wcześniej R:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R+COP</li> <li>▪ R + FCM</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ R + Ch</li> </ul> <p>Chorzy nieleczeni wcześniej R</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R</li> <li>▪ R + FC</li> <li>▪ R + Ch</li> <li>▪ R+COP</li> </ul>	<p><b>LECZENIE KOLEJNYCH RZUTÓW:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ F (III-IV stopień)</li> </ul> <p>Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie R i nie wymagali leczenia przez co najmniej 1 rok, chorzy nieleczeni wcześniej R:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + CHOP</li> <li>▪ R+COP</li> <li>▪ R + FCM</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ R + Ch</li> </ul> <p>Chorzy nieleczeni wcześniej R</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R</li> <li>▪ R + FC</li> </ul>

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + FC</li> <li>▪ R + Ch</li> <li>▪ R+COP</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ R + FCM</li>   <li>▪ Ibr (chorzy oporni na leczenie R)</li> <li>▪ Tos – (chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie R)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ F + R</li> <li>▪ R + FCM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R + Ch</li> <li>▪ R+COP</li> <li>▪ F + R</li> <li>▪ R + FCM</li> </ul>
<b>NICE 2010, 2012</b> <b>[49,50,48]</b>	Bendamustyna nie jest rekomendowana do leczenia indolentnych NHL, opornych na R lub schematy zawierające R, gdyż nie została przez producenta/sponsora technologii przedstawiona odpowiednia dokumentacja.		
	<b>LECZENIE I RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium III - IV             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ R + COP</li> <li>○ R + CHOP</li> <li>○ R + mitoksantron + Ch + prednizolon</li> <li>○ C + doksorubicyna + E (etopozyd) + prednizolon + IFN-<math>\alpha</math></li> <li>○ R + Ch</li> </ul> </li> </ul>	b/d	b/d
	<b>LECZENIE II RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stadium III – IV:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ R+ chemioterapia</li> <li>○ R</li> </ul> </li> </ul>		

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
AHS 2011 [3]	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium I-II:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ radioterapia (IFRT – 24 Gy/12-30 Gy/20)</li> </ul> </li> <li>▪ stadium III/IV, objawy B, stadium I/II o dużej masie guza</li> </ul> <p>Leczenie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stopień 1, 2, 3a: R + COP, R (w przypadku PR (ang. partial remission – częściowa remisja) / (CR (ang. complete remission – całkowita remisja)</li> <li>▪ stopień 3b: R + CHOP</li> <li>▪ Ch + F (u chorych z ograniczonym przeżyciem spodziewanym ze względu na choroby towarzyszące)</li> </ul> <p>Dla chorych u których leczenie systemowe nie jest wskazane:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obserwacja</li> </ul>	<p><b><u>MALT przewodu pokarmowego</u></b></p> <p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <p>Stadium IAE (niskiego stopnia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ antybiotykoterapia: omeprazol + klarytromycyna + metronidazol/amoksycylina lub likwidacja zakażenia H. pylori)</li> <li>▪ radioterapia: napromieniowanie górnej części brzucha IFRT (30 Gy/20)</li> </ul> <p>Stadium IIAE/większe chłoniaki MALT żołądka</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie jak w przypadku zaawansowanych chłoniaków o niskim stopniu + zwalczanie H. pylori (antybiotykoterapia)</li> </ul>	<p><b>LECZENIE I RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ plazmofereza</li> <li>▪ R + COP (+R)</li> <li>▪ schematy z środkami alkilującymi</li> <li>▪ analogi puryn (K, F)</li> <li>▪ R</li> </ul>
	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <p>(zindywidualizowane, w zależności od wielu czynników, m.in. wieku, chorób towarzyszących, objawów, stadium, stopnia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HDC/SCT</li> <li>▪ Ch</li> <li>▪ F</li> <li>▪ E</li> </ul>	b/d	<p><b>LECZENIE II RZUTU:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autologiczne SCT (HDT)</li> <li>▪ T</li> </ul>

Organizacja i rok	Typy NHL		
	FL	MZL	LPL/WM
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CEPP (ang. <i>cyclophosphamide + etoposide + procarbazine + prednisone</i> – cyklofosfamid + etopozyd + prokarbazyna + prednizon)</li> <li>▪ GDP (ang. <i>gemcitabine + dexamethasone + cisplatin</i> – gemcytabina + deksametazon + cisplatyna)</li> <li>▪ FMD</li> <li>▪ PEC (ang. <i>cisplatin + epirubicin + cyclophosphamide</i> – cisplatyna + epirubicyna + cyklofosfamid)</li> <li>▪ MEP (ang. <i>mitomycin + etoposide + mitoxantrone</i> – mitomycyna + etopozyd + mitoksantron)</li> <li>▪ R (R + chemioterapia)</li> </ul>		
SMC 2011 [75]	Monoterapia bendamustyną nie jest rekomendowana jako I linia leczenia chorych z indolentnym NHL, u których wystąpiła progresja choroby w czasie leczenia R (lub schematem zawierającym R) lub 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, gdyż producent/sponsor technologii nie złożył odpowiedniej dokumentacji		
	<b>LECZENIE I RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stadium III – IV:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ R + chemioterapia</li> </ul> </li> </ul>	b/d	b/d
	<b>LECZENIE II RZUTU:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R</li> <li>▪ R + lbr</li> </ul>		

Źródło: opracowanie własne



W powyżej wymienionych wytycznych organizacji medycznych i rządowych przedstawione jest wiele różnych możliwości leczenia poszczególnych typów indolentnych NHL, stadiów choroby oraz linii leczenia. Niemożliwe jest wskazanie jednego zalecanego schematu postępowania.

W I linii leczenia zalecane są: immunoterapia, chemioterapia, radioterapia, radioimmunoterapia, chemoimmunoterapia, radioterapia miejscowa, monoterapia lekami alkilującymi (chlorambucyl, cyklofosfamid), analogami puryn (K, F), leczenie ogólnostrojowe, obserwacja oraz przeszczepienie komórek macierzystych i krwiotwórczych.

Zalecane schematy leków to:

- bendamustyna + R,
- R + CHOP,
- R + COP,
- R + FMD,
- R,
- Bo ± R,
- Bo ± deksametazon (± rytuksymab),
- R + C + P,
- R + C + deksametazon,
- R + T,
- R + bendamustyna,
- R + K
- Ch,
- R + F,
- R + FC,
- Ch + F,
- R + mitoksantron + Ch + prednizolon,
- C + doksorubicyna + E + prednizolon + IFN- $\alpha$ ,
- R + Ch,
- R + BEAM,
- R + FM,

- C.

Dodatkowo w leczeniu chłoniaka MALT przewodu pokarmowego zalecana jest dodatkowo antybiotykoterapia, której celem jest likwidacja ognisk *H. pylori*.

Schematy leczenia w II linii leczenia (oraz kolejnych linii) są zbliżone do schematów z I linii. Zaleca się antybiotykoterapię, radioterapię, leczenie ogólnoustrojowe, obserwację, leczenie operacyjne, radioterapię miejscową. Ponadto zgodnie z wytycznymi organizacji chorzy mogą być leczeni także chemioimmunoterapią, radioimmunoterapią, allogenicznym lub autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych, schematami z antracyklinami i środkami alkilującymi.

Zalecane schematy leków to:

- R,
- Ch,
- F,
- E,
- T,
- K,
- CEPP,
- GDP,
- FMD,
- PEC,
- MEP,
- R + lbr,
- R + FMC,
- R + F,
- C,
- R + Bo + bendamustyna,
- kortykosteroidy,
- IFN- $\alpha$ ,
- bendamustyna po CHOP (lub CHOP po bendamustynie),

- R + bendamustyna,
- R + FMD,
- R + CHOP,
- R + COP.

Dwie organizacje: BCSH [80, 37, 5] oraz CCO [7] podają szczegółowy schemat leczenia dla populacji docelowej. Chorzy z chłoniakiem FL w II linii leczenia, oporni na rytuksymab, powinni zostać podani leczeniu radioimmunoterapią <sup>90</sup>Y-ibrytumomabem-tiuksetanem.

W pozostałych wytycznych i rekomendacjach nie wyszczególniono zaleceń dla populacji docelowej, dlatego niemożliwe jest wnioskowanie, jakie schematy powinny być stosowane u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, opornych na leczenie rytuksymabem w I linii lub schematami zawierającymi rytuksymab.

### **3.8.2. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii**

Indolentne chłoniaki nieziarniczne stanowią zróżnicowaną grupę chorób, leczenie ich jest więc niejednolite. Specyficzność podtypu, jego stopień zaawansowania, oraz obecność objawów stanowią o praktyce klinicznej. W Polsce zalecenia dotyczące leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych zawarte są w dokumencie z 2009 roku [40].

#### **Makroglobulinemia Waldenströma (WM/LPL)**

Ten podtyp chłoniaka nieziarnicznego jest na chwilę obecną chorobą nieuleczalną, a stosowanie terapii nieznacznie tylko wydłuża czas przeżycia. Najczęściej stosowane są schematy leczenia zawierające leki alkilujące takie jak COP oraz CHOP. W przypadku oporności na te schematy stosowane są również analogi puryn takie jak: kladrybina oraz fludarabina. Dołączenie do schematów i programów leczenia przeciwciała monoklonalnego (rytuksymabu) uważa się za korzystne [40].

## Chłoniak grudkowy (FL)

U chorych na chłoniaka grudkowego możliwe jest uzyskanie całkowitej remisji w przypadku dobrego stanu biologicznego rokującego wieloletnie przeżycie. Uzyskanie natomiast częściowej remisji zapewnia choremu optymalny komfort życia poprzez zastosowanie metod pozwalających na zmniejszenie objawów.

Podjęcie leczenia przeciwnowotworowego wskazane jest, gdy widoczne są objawy lub postęp choroby, oraz gdy istnieje ryzyko powikłań. Gdy chory ma możliwość uzyskania długotrwałej remisji oraz dostępne jest badanie kliniczne do którego się on kwalifikuje, należy rozważyć włączenie chorego do tego badania.

Za standardowe leczenie pierwszej linii uważa się napromienianie okolicy zajętej zmianą nowotworową. Możliwe jest wówczas uzyskanie trwałego wyleczenia u chorych z zaawansowaną chorobą, ale bez zmiany masywnej. W niektórych przypadkach można rozważyć połączenie napromieniania z chemioterapią.

W leczeniu zaawansowanego chłoniaka grudkowego ze zmianą masywną standardem postępowania jest immunochemioterapia (rytuksymab + chemioterapia), jest ona skuteczniejsza niż sama chemioterapia. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyści stosowania konkretnej chemioterapii. Badania z zastosowaniem immunochemioterapii prowadzone są przez Polską Grupę Badawczą Chłoniaków, chorym spełniającym kryteria włączenia należy proponować włączenie do badania.

Schematy chemioterapii łączy się również z interferonem  $\alpha$ , co daje dłuższy czas remisji i przeżycia. Natomiast leczenie najmniej toksyczne dla chorego to monoterapia doustnymi lekami alkilującymi (chlorambucyl lub cyklofosfamid).

W przypadku nawrotu choroby należy ponownie przeanalizować stan chorego tak jak podczas leczenia pierwszej linii, przy czym w pierwszej kolejności należy spróbować włączyć chorego do kontrolowanego badania klinicznego.

Standardem postępowania w drugiej lub trzeciej remisji choroby jest przeszczepienie komórek macierzystych po leczeniu mieloablacyjnym. W celu

wydłużenia czasu trwania ponownie uzyskanej remisji i wydłużenia życia chorych wskazane jest stosowanie leczenia podtrzymującego rytuksymabem.

Gdy nie jest planowane przeszczepianie komórek macierzystych możliwe jest zastosowanie radioimmunoterapii z ibrytumomabem tiuksetanem, znakowanym itrem Y<sup>90</sup>, w każdej fazie leczenia drugiej lub kolejnej linii [40].

### **Chłoniak strefy brzeżnej (MZL)**

W MZL typu węzłowego stosuje się taki sam schemat leczenia jak w przypadku chłoniaka grudkowego.

Leczenie chłoniaków MALT żołądka opiera się głównie na eradykacji bakterii *H. pylori* za pomocą antybiotykoterapii. Dodatkową opcją leczenia jest połączenie antybiotykoterapii z inhibitorem pompy protonowej (IPP). Dalsze leczenie zależy od oceny endoskopowej i późniejszej biopsji błony śluzowej. W przypadku progresji chłoniaka lub negatywnych testów na *H. pylori* zalecane jest wdrożenie leczenia przeciwnowotworowego. W rzadkich, przypadkach możliwe jest zastosowanie leczenia operacyjnego, gdy inne dostępne metody są nieskuteczne.

W przypadku chłoniaków MALT typu pozawęzłowego możliwe jest napromienianie miejscowe, leczenie operacyjne, leczenie przeciwbakteryjne, chemioterapia w schemacie z rytuksymabem, radioimmunoterapia. Leczenie MALT umiejscowionego w śledzionie przedstawia się następująco: terapia przeciwwirusowa (gdy stwierdzono obecność HCV), obserwacja lub splenektomia. W drugim rzucie zaleca się leczenie takie jak w przypadku chłoniaka grudkowego [40].

### **3.8.3. Rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

Odnaleziono także rekomendacje wydane przez Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM):

- o rekomendacja AOTM z roku 2012, dla rytuksymabu w monoterapii u chorych na NHL w III-IV stopniu klinicznego

zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii [70];

- rekomendacja AOTM z roku 2012, dla rytuksymabu w leczeniu NHL zaklasyfikowanych do kodu ICD-10: C85 [68];
- rekomendacja AOTM z roku 2011, dla bendamustyny [67];
- rekomendacja AOTM z roku 2011, dla ibrytumomabu tiuksetanu [69].

Rekomendacje AOTM dotyczące stosowania rytuksymabu w Polsce [70] wskazują na brak zasadności stosowania monoterapii rytuksymabem u chorych na FL w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii, ponieważ jego skuteczność w tym wskazaniu nie jest wystarczająco udowodniona.

Rytuksymab jest natomiast rekomendowany u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarniczne chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią oraz jako terapia podtrzymująca po co najmniej II linii leczenia indukcyjnego u dorosłych chorych [70]. Wskazania te jednak nie należą do populacji docelowej niniejszego raportu.

Rytuksymab jest także rekomendowany w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych zaklasyfikowanych do kodu ICD-10: C85. Do tego kodu powinni być klasyfikowani pacjenci, u których występują trudności w diagnostyce różnicowej chłoniaka nieziarnicznego [68].

Ponadto według rekomendacji AOTM z 2011 r. [67] zasadne jest finansowanie bendamustyny w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab. Rekomendacje dotyczyły zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu,

w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. Stwierdzono, iż pomimo że dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych w omawianej populacji są słabej jakości, to z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej oraz zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodobne. Co więcej, uznano, że zaprzestanie finansowania bendamustyny mogłoby doprowadzić do wzrostu wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa.

Pomimo tej rekomendacji, do chwili obecnej nie nastąpiła zmiana sposobu finansowania bendamustyny. Ponieważ stosowanie bendamustyny dotyczy wąskiej grupy chorych, należy uznać, że odpowiednim sposobem finansowania jest umieszczenie tej interwencji w *Programie lekowym leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma*. Dzięki temu możliwe byłoby ściśle monitorowanie odpowiedzi na leczenie i stanu klinicznego chorych.

Należy także wspomnieć o rekomendacji AOTM dotyczącej ibrytumomabu tiuksetanu [69], według której nie jest zasadne finansowanie tej technologii w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji, wcześniej nieleczonych chorych na FL. Uznano bowiem, że wyniki istniejącego badania klinicznego nie wskazują na korzystny wpływ leczenia na przeżycie całkowite i jakość życia chorych. Co więcej, wskazano na potrzebę zachowania daleko idącej ostrożności odnośnie finansowania ibrytumomabu tiuksetanu, ze względu na doniesienia o wysokim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych oraz negatywne rekomendacje z innych krajów. Należy jednak podkreślić, że wskazanie, w którym oceniano ibrytumomab tiuksetanu nie należy do populacji docelowej niniejszego raportu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4. Bendamustyna

Bendamustyna została dopuszczona do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 3 września 2010 roku. Wytwórcą produktu leczniczego i podmiotem odpowiedzialnym jest Astellas Pharma GmbH [19].

Bendamustyna dostępna jest w postaci białego, mikrokryształicznego proszku do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji. Jedna fiolka produktu zawiera 25 mg lub 100 mg chlorowodoru bendamustyny. Natomiast 1 ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyny [19].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) należy on do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, o kodzie ATC: L01AA09.

### **Działanie leku**

Bendamustyna jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym i cytobójczym. Chlorowodorek bendamustyny tworzy wiązania krzyżowe pojedynczej i podwójnej nici DNA w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA [19].

### **Zarejestrowane wskazanie**

Bendamustyna wskazana jest w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu, u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymabu. Bendamustyna powinna być stosowana w powyższym wskazaniu w monoterapii [19].

Ponadto, bendamustyna może być stosowana w:

- I rzucie leczenia przewlekłej białaczki limfocytową (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;
- I rzucie leczenia szpiczaka mnogiego (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib. [19]

### **Dawkowanie i sposób podawania**

Bendamustynę należy podawać we wlewie dożylnym, trwającym 30 – 60 min. W dawce 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w 1. i 2. dniach cyklu trwającego 21 dni. [19]

Leczenie można przerwać lub odroczyć jeśli liczba leukocytów i/lub płytek krwi obniży się odpowiednio poniżej 3 000/ $\mu$ l i 75 000/ $\mu$ l. Natomiast wznowienie leczenia może nastąpić, gdy liczba leukocytów wzrośnie powyżej 4000/ $\mu$ l, a płytek krwi powyżej 100000/ $\mu$ l. Zalecane jest ściśle kontrolowanie morfologii krwi w trakcie przerw między kolejnymi wlewami. [19]

Zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii może powodować wyjściowe upośledzenie czynności szpiku. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i/lub płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3 000/ $\mu$ l lub 75 000/ $\mu$ l. [19]

Przy wystąpieniu 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 zależności od stopnia toksyczności należy zmniejszyć dawkę o 50% - stopień 3, lub przerwać leczenie – przy stopniu 4. [19]

W przypadku wystąpienia niewydolności wątroby w umiarkowanym stopniu (tzn. przy stężeniu bilirubiny w surowicy 1,2 – 3,0 mg/dl) zalecane jest zmniejszenie dawki o 30%. Brak jest natomiast danych dotyczących stosowania bendamustyny

u chorych z ciężką niewydolnością wątroby (tzn. przy stężeniu bilirubiny w surowicy > 3,0 mg/dl) [19].

### Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z podaniem bendamustyny należą objawy hematologiczne, toksyczność dermatologiczna, objawy ogólnoustrojowe oraz objawy ze strony przewodu pokarmowego. Szczegółowo zostały one przedstawione w tabeli poniżej, z wyszczególnieniem częstości występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadkie ( $\leq 1/10000$ ) działania niepożądane [19].

**Tabela 13.**  
**Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Levact<sup>®</sup>**

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia nie opisane w innej kategorii	Bardzo często
	Posocznica	Rzadko
	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zespół rozpadu guza	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia nie opisana w innej kategorii, trombocytopenia	Bardzo często
	Krwotok, niedokrwistość, neutropenia	Często
	Hemoliza	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości nie opisane w innej kategorii	Często
	Reakcja anafilaktyczna oraz rzekomoanafilaktyczna	Rzadko
	Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsenność	Często
	Senność, bezgłós	Rzadko

Zaburzenia w układzie/narządzie	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neutropenia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Palpitacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	Często
	Wysięk do osierdzia	Niezbyt często
	Tachykardia, zawał serca, niewydolność serca	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie oraz nadciśnienie tętnicze	Często
	Ostra niewydolność krążenia	Rzadko
	Zapalenie żył	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaburzenia czynności płuc	Często
	Włóknienie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty	Bardzo często
	Biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	Często
	Krwotoczne zapalenie przełyku, krwawienie z przewodu pokarmowego	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zaburzenia skórne nie opisane w innej kategorii	Często
	Rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka plamisto-grudkowa, nadmierna potliwość	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zanik miesiączki	Często
	Bezpłodność	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błon śluzowych, osłabienie, gorączka	Bardzo często
	Ból, dreszcze, odwodnienie, brak łaknienia	Często
	Niewydolność wielonarządowa	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Niski poziom hemoglobiny, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia mocznika	Bardzo często
	Zwiększenie stosunku aktywności AspAT (aminotransferaza asparaginianowa)/A1AT (alfa1-antytrypsyna), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia	Często

Źródło: opracowanie na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego [19].

## 5. Wybór komparatorów



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

• [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing several paragraphs of text, some starting with bullet points]

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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------

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



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

• [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

I								



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

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



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

[REDACTED]

## 5.1. Sposób finansowania bendamustyny

Bendamustyna została dopuszczona do obrotu w 2010 r. (produkt leczniczy Levact®). Nie znajduje się ona na *Wykazie leków refundowanych*. Obecnie finansowana jest w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Po pozytywnej decyzji refundacyjnej należy rozważyć finansowanie bendamustyny w ramach *Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma*.



## 6. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

### 6.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo bendamustyny oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [2], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [66] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [33]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

### 6.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej dotyczącej bendamustyny w leczeniu indolentnych NHL powinna być ocena i porównanie opłacalności stosowania tego produktu z lekami, które uznano za komparatory.

W analizie ekonomicznej dokonana zostanie ocena kosztów wynikających ze zużycia zasobów związanych z leczeniem indolentnych NHL. Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie*

*minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

Wybór techniki analitycznej zastosowanej w analizie ekonomicznej zależeć będzie od dowodów naukowych, odnalezionych w przeglądzie systematycznym. Jeżeli na podstawie tych dowodów możliwa będzie ocena różnic w skuteczności pomiędzy bendamustyną i wskazanymi komparatorami, kalkulacja opłacalności zostanie przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności i/lub techniką kosztów-efektywności (obie techniki będą zastosowane w przypadku wykazania różnic w jakości życia i przeżyciu chorych lub w przypadku braku różnic w przeżyciu chorych jedynie technika kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku braku danych wskazujących na różnice w jakości życia analiza zostanie przeprowadzona techniką kosztów-efektywności dla różnicy w przeżyciu chorych). Wynikiem analizy będzie wyznaczenie współczynników kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*) i/lub kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) lub wskazanie technologii dominującej. Jeżeli analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykaże brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności ocenianych technologii, zostanie wykonana analiza minimalizacji kosztów. Ponadto zgodnie z art. 13 ust. 3 *Ustawy refundacyjnej* [82] oraz §5. ust. 6 *Rozporządzenia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań* [66], jeżeli analiza kliniczna nie będzie zawierała randomizowanych badań klinicznych, które będą dowodzić wyższości bendamustyny nad komparatorami to urzędowa cena zbytu leku będzie musiała zostać skalkulowana na podstawie wskaźników kosztów użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*) w

taki sposób, aby wskaźnik CUR dla bendamustyny nie był wyższy od żadnego ze wskaźników CUR dla komparatorów.

Istotnym elementem analizy ekonomicznej będzie analiza wrażliwości, która zostanie przeprowadzona dla parametrów mających istotny wpływ na wynik oraz dla tych danych wejściowych do modelu, których oszacowanie będzie wiązało się z niepewnością lub ograniczeniami.

### **6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy finansowej jest określenie możliwych skutków dla budżetu płatnika za świadczenia zdrowotne związanych z finansowaniem produktu leczniczego Levact® (bendamustyna).

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [66]. Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTM, w przypadku współpłacenia analiza zostanie wykonana również z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta [2].

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował pierwsze dwa lata od daty rozpoczęcia finansowania bendamustyny w ramach *Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma* zgodnie z Wytycznymi AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce) oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

W oszacowaniach rocznej liczebności populacji w analizie wpływu na budżet będą brane pod uwagę dane dotyczące: wszystkich chorych, u których bendamustyna może być stosowana, chorych z indolentnym chłoniakiem NHL z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab oraz chorych, u których obecnie stosowana jest bendamustyna. Wielkość tej populacji zostanie oszacowana na podstawie informacji uzyskanych z NFZ oraz danych epidemiologicznych.

W analizie wpływu na budżet uwzględnione zostaną dwa scenariusze: „istniejący” i „nowy”. Scenariusz „istniejący”, zakładał będzie, że bendamustyna jest finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii niestandardowej. W scenariuszu „nowym” przyjęta zostanie natomiast sytuacja, w której bendamustyna jest finansowana z budżetu płatnika publicznego w ramach *Programu lekowego leczenia indolentnych chłoniaków nieziarnicznych ICD-10: C 82 – chłoniak grudkowy, C 85 inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarnicznych (tylko wybrane typy chłoniaków), C 88.0 – Makroglobulinemia Waldenströma*. Wpływ na budżet płatnika, wyznaczony zostanie jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

W przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Levact® zostanie wykonana dodatkowo analiza racjonalizacyjna.

## 7. Załączniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted list item]

[Redacted text block]

**2.** [Redacted text block]

[Redacted text block]

**3.** [Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4. [Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. [Redacted]

[Redacted text block]

3. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4.

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

**2.**

[Redacted text block]

**3.**

[Redacted text block]



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

4. [Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

## 8. Spis tabel


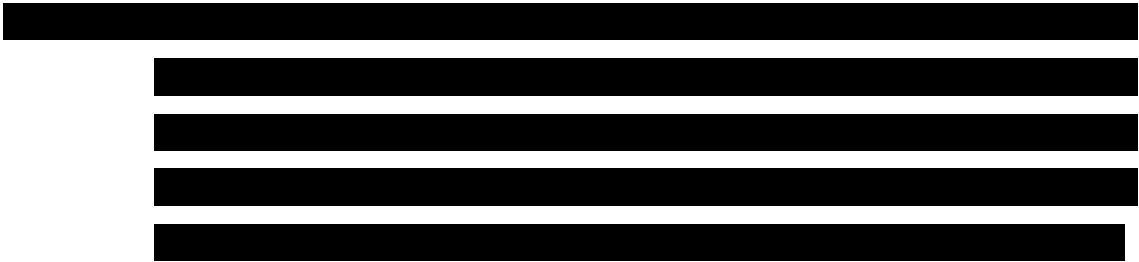
Tabela 1. Podział pierwotnie węzłowych chłoniaków nieziarnicznych wg klasyfikacji REAL w zależności od przebiegu klinicznego .....	16
Tabela 2. Podział chłoniaków wg Zaleceń Polskiej Unii Onkologii .....	18
Tabela 3. Podział chłoniaków nieziarnicznych zaproponowany na podstawie wytycznych ESMO oraz BCSH.....	18
	
	
Tabela 6. Czynniki sprzyjające rozwojowi nowotworów układu chłonnego .....	26
Tabela 7. Zaawansowanie kliniczne chłoniaków nieziarnicznych według klasyfikacji Ann Arbor .....	29
Tabela 8. Międzynarodowy wskaźnik rokowniczy IPI dla chłoniaków nieziarnicznych.....	30
Tabela 9. Charakterystyka grup ryzyka w chłoniaku grudkowym wraz z odsetkiem chorych i ich 10-letniego przeżycia .....	32
Tabela 10. Indeks skrótów leków i schematów zalecanych w wytycznych i rekomendacjach.....	45
Tabela 11. Światowe wytyczne organizacji medycznych leczenia indolentnego chłoniaka nieziarnicznego .....	47

Tabela 12. Światowe wytyczne organizacji rządowych leczenia indolentnych  
chłoniaków nieziarnicznych .....54

Tabela 13. Zaobserwowane działania niepożądane związane ze stosowaniem  
leku Levact® .....69

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. Spis rysunków



Rysunek 3. Średnie wartości współczynnika surowego zapadalności na chłoniaka grudkowego z lat 1999 - 2010 dla populacji polskiej .....34

Rysunek 4. Średnie wartości wskaźnika surowego zapadalności z powodu chłoniaka grudkowego z rozróżnieniem na płeć w populacji polskiej w latach 1999 – 2010 .....35

Rysunek 5. Średnie wartości współczynnika surowego zgonów z powodu chłoniaka grudkowego z lat 1999 - 2010 dla populacji polskiej .....36

Rysunek 6. Średnie wartości wskaźnika surowego zgonów z powodu chłoniaka grudkowego z rozróżnieniem na płeć w populacji polskiej w latach 1999 – 2010 .....37

## 10. Bibliografia

1. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

2. [Redacted]  
[Redacted]

3. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

4. [Redacted]  
[Redacted]

5. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

6. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

7. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

8. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. [Redacted text block]

[Redacted text block]

10. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

12. [Redacted text block]

13. [Redacted text block]

14. [Redacted text block]

[Redacted text block]

15. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

17. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

18. [Redacted]  
[Redacted]

19. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

20. [Redacted]  
[Redacted]

21. [Redacted]  
[Redacted]

22. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

23. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

24. [Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

25. [Redacted text block]

[Redacted text block]

26. [Redacted text block]

27. [Redacted text block]

28. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

29. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

30. [REDACTED]

[REDACTED]

31. [REDACTED]

[REDACTED]

32. [REDACTED]

[REDACTED]

33. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**34.**

[Redacted text block]

**35.**

[Redacted text block]

**36.**

[Redacted text block]

**37.**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

38. [Redacted text block]

39. [Redacted text block]

40. [Redacted text block]

41. [Redacted text block]

42. [Redacted text block]

43. [Redacted text block]

44. [redacted]  
[redacted]

45. [redacted]  
[redacted]

46. [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

47. [redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

48. [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

49. [redacted]  
[redacted]  
[redacted]

50.

[Redacted text block]

51.

[Redacted text block]

52.

[Redacted text block]