



IGNORANTIA NOCET

Gazyvaro<sup>®</sup> (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.0

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Roche Polska Sp. z o.o

Warszawa, 13.03.2017 r.

Osoby do kontaktu:

[Redacted contact information]

[Redacted contact information]

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis interwencji i opis komparatorów;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis komparatorów.</li> </ul>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>17</b>
<b>3. Problem zdrowotny – chłoniak grudkowy .....</b>	<b>19</b>
3.1. Populacja docelowa .....	19
3.2. Definicja .....	20
3.3. Etiologia i patogeneza .....	23
3.4. Rozpoznanie .....	25
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	27
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą .....	33
3.6.1. Liczebność populacji docelowej .....	36
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	38
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	38
3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce .....	61
<b>4. Interwencja.....</b>	<b>62</b>
4.1. Zarejestrowane wskazania .....	62
4.2. Działanie leku.....	63
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania .....	64








---

---

4.4. Monitorowanie stosowania technologii .....	77
4.5. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce.....	78
4.6. Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym .....	79
4.7. Rekomendacje finansowe .....	80
4.7.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	80
4.7.2. Rekomendacje AOTMiT .....	81
<b>5. Komparator .....</b>	<b>89</b>
5.1. Przedstawienie technologii opcjonalnych .....	89
5.2. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	91
5.3. Opis komparatorów .....	92
5.3.1. Bendamustyna stosowana w monoterapii .....	92
5.3.2. Wielolekowe schematy chemioterapii.....	96
5.3.3. ASCT .....	104
<b>6. Niezaspokojone potrzeby chorych.....</b>	<b>106</b>
<b>7. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>107</b>
<b>8. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>109</b>
<b>9. Kierunki analiz .....</b>	<b>110</b>
9.1. Analiza kliniczna.....	110
9.1. Analiza ekonomiczna .....	111
<b>9.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>113</b>

---

---

<b>10. Załączniki .....</b>	<b>114</b>
10.1. Projekt Programu Lekowego .....	114
10.2. Wyniki badania ankietowego .....	117
	
	
	
	
	
	
	
10.3. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisany w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	159
<b>11. Spis tabel .....</b>	<b>160</b>
<b>12. Bibliografia.....</b>	<b>162</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACVBP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, windezynę, bleomycynę, prednizon
ADCC	ang. <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
ADCP	ang. <i>antibody dependent cellular phagocytosis</i> – fagocytoza komórkowa zależna od przeciwciał
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AHS	ang. <i>Alberta Health Service</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
allo-SCT	ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych
ALT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCT	ang. <i>autologous stem cell transplantation</i> – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych
AST	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BCL2	ang. <i>B-cell lymphoma 2</i> – heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i czynnika indukującego apoptozę z mitochondriów
BEN	chlorowodorek bendamustyny
BNL	ang. <i>British National Lymphoma</i> – Brytyjskie Stowarzyszenie ds. Chłoniaków
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
CCdA	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid i kladrybinę
CD	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego
CDC	ang. <i>complement dependent cytotoxicity</i> – cytotoksyczność zależna od dopełniacza
CEOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, winkrystynę, prednizon
CEPP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazynę, prednizon
CHOEP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, etopozyd, prednizon
CHOP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, prednizon
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHVPI	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, etopozyd, prednizolon, interferon-alfa
CIRS	ang. <i>Cumulative Illness Rating Scale</i> – skumulowana skala chorób współistniejących

Skrót	Rozwinięcie
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> – Komitet ds. sierocych produktów medycznych
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVP	schemat chemioterapii zawierający cyklofosfamid, winkrystynę, prednizon
DA-EPOCH	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, prednizon, winkrystynę, cyklofosfamid, doksorubicynę
Dexa-BEAM	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, karmustynę, etopozyd, cytarabinę, melfalan
DHAP	schemat chemioterapii zawierający deksametazon, cytarabinę, cisplatynę
DLBCL	ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i> – chłoniak rozlany z dużych komórek B
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
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
eGFR	ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EPAR	ang. <i>European public assessment reports</i> – Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
ESHAP	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, metylprednizolon, cytarabinę, cisplatynę
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
FACT-Lym	<i>Functional Assessment of Chronic illness Therapy-Lymphoma</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u osób chorych na chłoniaki
FC	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę i cyklofosfamid
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Agencja ds. Żywności i Leków
FL	ang. <i>follicular lymphoma</i> – chłoniak grudkowy
FLIPI	ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> – Międzynarodowy Indeks Prognostyczny chłoniaków grudkowych
FLU	fludarabina
FM	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę i mitoksantron
FMC	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, cyklofosfamid, mitoksantron
FMD	schemat chemioterapii zawierający fludarabinę, mitoksantron, deksametazon
GDC	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon, karboplatynę
GDP	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, deksametazon, cisplatynę
GELF	fr. <i>Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i> – grupa badawcza chłoniaka grudkowego
GemOX	schemat chemioterapii zawierający gemcytabinę, oksaliplatynę

Skrót	Rozwinięcie
HBcAb	ang. <i>hepatitis B core antibody</i> – przeciwciało rdzeniowe HBV
HBsAg	ang. <i>hepatitis B surface antigen</i> – antygen powierzchniowy HBV
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
Hyper-CVAD +MA	schemat terapii zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę, winkrystynę, deksametazon (cykl 1. i 3.) oraz metotreksat i cytarabinę (cykl 2. i 4.).
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICE	schemat chemioterapii zawierający etopozyd, karboplatynę, ifosfamid
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IFRT	ang. <i>involved-field radiotherapy</i> – radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych
iNHL	ang. <i>indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i> – indolentne chłoniaki nieziarnicze
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LRF	ang. <i>Lymphoma Research Foundation</i> – fundacja finansująca innowacyjne badania dot. chłoniaków
MCP	schemat chemioterapii zawierający mitoksantron, chlorambucyl, prednizolon
MEP	schemat chemioterapii zawierający mitomycynę C, etopozyd, cisplatynę
MINE	schemat chemioterapii zawierający mesna, ifosfamid, etopozyd, mitoksantron
MR	ang. <i>magnetic resonance</i> – rezonans magnetyczny
MRD	ang. <i>minimal residual disease</i> – choroba resztkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NELC	ang. <i>North East London Cancer</i> – organizacja zapewniająca opiekę onkologiczną w północnej, wschodniej i centralnej części Londynu oraz w zachodniej części Essex
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> – chłoniak nieziarniczny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMR	ang. <i>nuclear magnetic resonance</i> – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
NOK	nieopisane w innej kategorii
NOSCAN	ang. <i>North of Scotland Cancer Network</i> – organizacja zajmująca się problematyką onkologiczną w północnej Szkocji
OBI	obinutuzumab
PCR	ang. <i>polymerase chain reaction</i> – reakcja łańcuchowa polimerazy



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

Skrót	Rozwinięcie
PET	ang. <i>positron emission tomography</i> – pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PML	ang. <i>progressive multifocal leukoencephalopathy</i> – postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
pRCT	ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> – pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
RYT	rytuksymab
SEOM	hiszp. <i>Sociedad Española de Oncología Médica</i> – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds Leków
TK	tomografia komputerowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
ZRG	zespół rozpadu guza

---

## Streszczenie

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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) oraz *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej powinno być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną (BEN), a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia bądź maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby, jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono problem zdrowotny, dokonano wyboru populacji docelowej oraz określono praktykę kliniczną leczenia chorych na chłoniaka grudkowego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych. Następnie opisano analizowaną interwencję i jej umiejscowienie w schemacie terapeutycznym oraz przedstawiono polskie i zagraniczne rekomendacje finansowe. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych uczestniczących w badaniu ankietowym, przedstawiono polską praktykę kliniczną w leczeniu chorych z populacji docelowej. Na podstawie analizy wytycznych klinicznych i opinii ekspertów klinicznych dokonano wyboru komparatorów dla wnioskowanej interwencji i omówiono niezaspokojone potrzeby chorych w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych. Opisano efekty zdrowotne oraz rodzaj i jakość dowodów

---

---

naukowych, które będą analizowane w ramach analizy klinicznej. Wskazano także kierunki dla analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia.

## WYNIKI

### Problem zdrowotny

Chłoniaki to grupa nowotworów występujących w układzie limfatycznym (chłonny). Zasadniczy podział chłoniaków obejmuje dwa typy: chłoniaki nieziarnicze (NHL, *ang. Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki ziarnicze. Chłoniak grudkowy (FL, *ang. follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych.

Chłoniak grudkowy jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem typu NHL w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, stanowiącym ponad 35% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarniczych i 70% przypadków iNHL. W 2018 roku liczba nowozdiagnozowanych chorych na FL w Polsce najprawdopodobniej będzie wynosiła ponad 400 osób (szacunki na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów).

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z naprzemiennymi okresami remisji i nawrotów lub progresji. Indolentne NHL (iNHL) uznawane są za nieuleczalne, dlatego też głównym celem leczenia jest wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji lub nawrotu choroby.

### Populacja docelowa

Populacja docelowa dla produktu leczniczego Gazyvaro® została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Gazyvaro®*). Stanowią ją dorośli chorzy na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia bądź maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

Szacuje się, że do terapii obinutuzumabem może rocznie kwalifikować się około 97 chorych z populacji docelowej. Oszacowana chorobowość w populacji docelowej [REDACTED]

[REDACTED]

---

## Aktualne postępowanie medyczne

Wytyczne kliniczne wskazują, iż w ramach terapii indukującej u nawrotowych lub opornych chorych na FL można zastosować następujące opcje leczenia:

- ⊗ schematy chemioterapii lub pojedyncze chemioterapeutyki (± rytuksymab) np. BEN, ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon), CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon), CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon), FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon), ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), chlorambucyl, cyklofosfamid lub fludarabina;
- ⊗ obinutuzumab – u chorych opornych na RYT i chorych nawrotowych;
- ⊗ idelalizyb (kolejny nawrót, podwójna oporność na RYT i leki alkilujące);
- ⊗ RYT w monoterapii;
- ⊗ radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetan.

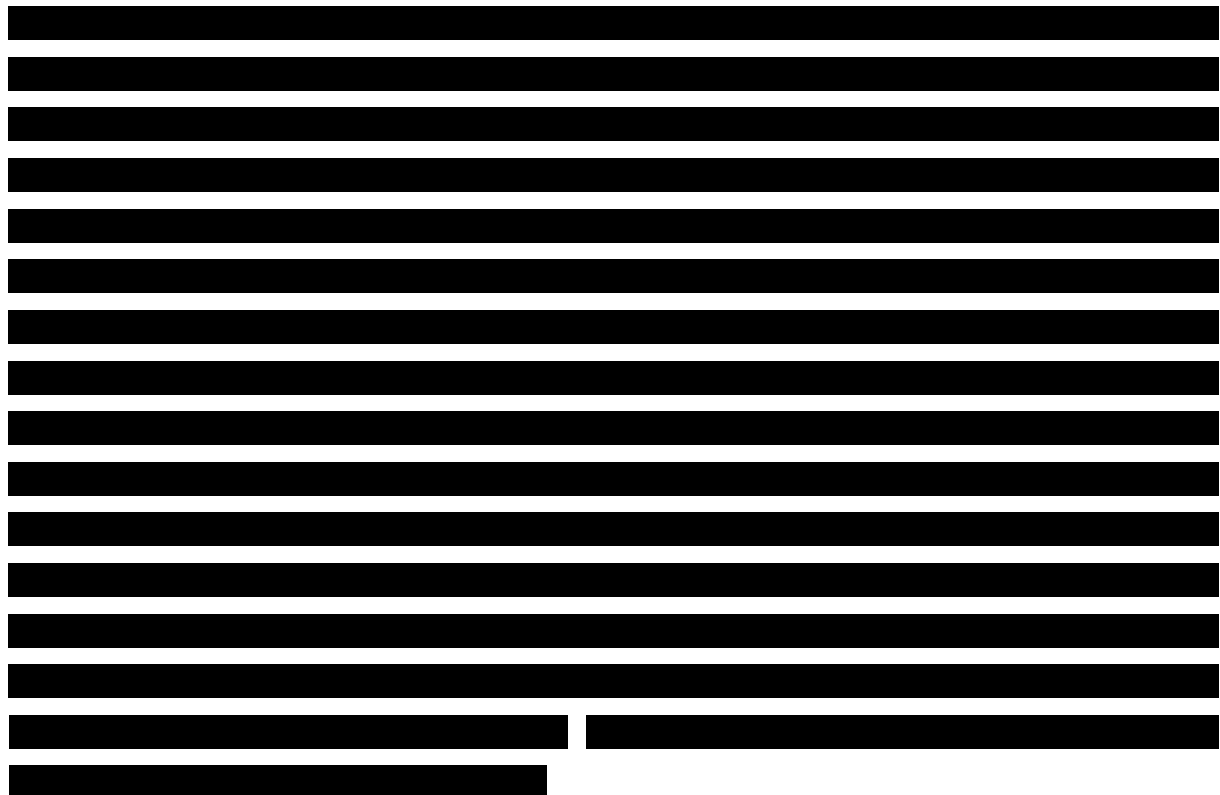
Po zakończeniu terapii indukującej u chorych można zastosować obserwację lub jedną z poniższych opcji terapeutycznych:

- ⊗ rytuksymab w monoterapii;
- ⊗ obinutuzumab – u chorych opornych na RYT;
- ⊗ terapia wysokodawkowa + ASCT (ang. *autologous stem cell transplantation* – autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych);
- ⊗ allo-SCT (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych).

U chorych można zastosować także opiekę paliatywną i leczenie objawowe. Rekomendowany jest również udział chorego w badaniu klinicznym.

---

W odnalezionych wytycznych wskazano na możliwość zastosowania RYT u chorych z nawrotem FL lub opornością na leczenie. Należy jednak podkreślić, że w większości odnalezionych wytycznych wskazano, że ponowne zastosowanie RYT (zarówno w indukcji jak i leczeniu podtrzymującym) jest zasadne tylko, jeśli u chorego przy uprzednim podaniu RYT osiągnięto długotrwałą remisję (od 6 do 12 miesięcy).



### Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie obinutuzumab stosowany w analizowanym wskazaniu w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym. Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko antygenowi CD20 (ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego). W porównaniu do przeciwciał typu I np. rytuksymabu, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Zastosowanie

---

innowacyjnej terapii skojarzonej OBI i bendamustyny pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 i chemioterapii.

### **Komparator**

[REDACTED]

[REDACTED] w analizowanej populacji chorych komparatorami dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są leki przeciwnowotworowe (bendamustyna podawana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE), po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne. Wybór komparatora jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz z *Wytycznymi AOTMiT*.

### **Niezaspokojone potrzeby chorych**

Liczba chorych wykazujących oporność na terapię rytuksymabem systematycznie wzrasta. Brak jest obecnie ujednoczonego standardu postępowania u chorych na FL opornych na rytuksymab. Bendamustyna wykazuje skuteczność w leczeniu chorych na iNHL opornych na RYT, ale okresy remisji u chorych leczonych BEN są stosunkowo krótkie. W tej grupie chorych istnieje, więc znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenia nowych skutecznych terapii wpływających na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a zatem i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym braku negatywnego wpływu na jakość życia chorych i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

### **Efekty zdrowotne**

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się do oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, czasu przeżycia całkowitego chorych, odpowiedzi na leczenie, jakości życia związanego z chorobą oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na

---

---

długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji refundacyjnych.

### Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów. Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

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). Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwi uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

### Kierunki analiz

Analiza kliniczna będzie zawierała szczegółowe opisy metodyki przeglądu systematycznego, procesu selekcji publikacji oraz opis publikacji włączonych do analizy. W ramach analizy przedstawione zostaną wyniki dla porównania OBI względem wybranych komparatorów tj. leków przeciwnowotworowych (bendamustyna podawana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE), po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne. Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieje badanie *GADOLIN* (publikacja *Sehn 2016*). Jest to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone z udziałem 396 chorych na iNHL, opornych na leczenie rytuksymabem.

---



---

Badanie to umożliwi bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną (leczenie indukcyjne) a następnie w monoterapii (leczenie podtrzymujące) względem bendamustyny stosowanej w monoterapii, po której u chorych prowadzono obserwację. Dla pozostałych komparatorów prawdopodobnie konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego lub wykonanie zestawienia wyników z badań jednoramiennych bądź pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa, w której wykorzystane będą dane pochodzące ze źródeł tj. URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gazyvaro® w przedstawionym wskazaniu.

---



---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, rozpoczęcie oceny technologii medycznej musi być poprzedzone analizą problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną (BEN), a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, u dorosłych chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia bądź maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby, jest określenie kierunków, zakresów i metod dla dalszych analiz (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia).

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu 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* określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊗ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊗ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

---

- 
- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
  - ⊗ proponowana interwencja (I);
  - ⊗ proponowane komparatory (C);
  - ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
  - ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

Poniższe rozdziały stanowią odzwierciedlenie elementów wymaganych w APD w *Wytycznych AOTMiT*.

---

---

## 3. Problem zdrowotny – chłoniak grudkowy

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)*, produkt leczniczy Gazyvaro® (obinutuzumab) podawany w skojarzeniu z bendamustyną a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, jest zarejestrowany w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Gazyvaro® (OBI, obinutuzumab) stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym, jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem.

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego leczenia chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82)*. Kryteria włączenia chorych do programu obejmują:

- ⊗ wiek powyżej 18. roku życia;
  - ⊗ potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego;
  - ⊗ brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab,
  - ⊗ stan ogólny według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) 0-2;
  - ⊗ wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);
  - ⊗ ujemny wynik badań na obecność antygenu HBsAg (ang. *hepatitis B surface antigen* – antygen powierzchniowy HBV) i HBcAb (ang. *hepatitis B core antibody* – przeciwciało rdzeniowe HBV), a w przypadku dodatniego wyniku przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.
-

---

W załączniku 10.1 przedstawiono projekt Programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10<sup>1</sup> C 82).

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (chłoniak grudkowy) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

### 3.2. Definicja

Chłoniaki to grupa nowotworów występujących w układzie limfatycznym (chłonnym). Zasadniczy podział chłoniaków obejmuje dwa typy: chłoniaki nieziarnicze (NHL, *ang. Non-Hodgkin Lymphoma*) oraz chłoniaki ziarnicze [45].

Chłoniaki nieziarnicze stanowią niejednorodną grupę nowotworów limfoproliferacyjnych, przy czym 80-95% przypadków powstaje z komórek B, a pozostałe z komórek T [36]. Charakterystyczną cechą NHL jest klonalny rozrost komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania prawidłowych limfocytów B, T lub naturalnych komórek cytotoksycznych [45]. Do chłoniaków nieziarniczych zalicza się: chłoniaki grudkowe, chłoniaki rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków NHL oraz inny i nieokreślony nowotwór złośliwy tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych [47].

W grupie chłoniaków nieziarniczych wyróżnia się chłoniaki o niskim stopniu złośliwości tj. powolnie wzrastające chłoniaki indolentne (iNHL) i podtypy agresywne. Postacie indolentne stanowią około 50% chłoniaków nieziarniczych. Do grupy indolentnych chłoniaków NHL zalicza się m.in.: chłoniaka grudkowego, chłoniaka strefy brzeżnej oraz chłoniaka z małych limfocytów [36].

Chłoniak grudkowy (FL, *ang. follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [61]. U chorych na FL występuje

---

<sup>1</sup> *ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych*

---

ekspresja antygenu błonowego CD20 (ang. *cluster of differentiation* – antygen różnicowania komórkowego) [21].

Według klasyfikacji WHO z 2010 roku chłoniaki nieziarnicze guzkowe (grudkowe) należą do kodu C82 według ICD-10. W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10 dla kodu C82 według WHO.

**Tabela**  
**Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO**

1.

Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82
<p><u>C82 Chłoniak grudkowy</u> w tym: chłoniak grudkowy z/bez obszarów rozproszonych; z wykluczeniem: chłoniaka NHL z komórek T.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ C82.0 Chłoniak grudkowy, I stopień;</li> <li>⊗ C82.1 Chłoniak grudkowy, II stopień;</li> <li>⊗ C82.2 Chłoniak grudkowy, III stopień nieokreślony;</li> <li>⊗ C82.3 Chłoniak grudkowy, stopień IIIa;</li> <li>⊗ C82.4 Chłoniak grudkowy, stopień IIIb;</li> <li>⊗ C82.5 Rozlany chłoniak grudkowy;</li> <li>⊗ C82.6 Skórny chłoniak grudkowy;</li> <li>⊗ C82.7 Inne podtypy chłoniaka grudkowego;</li> <li>⊗ C82.9 Chłoniak grudkowy nieokreślony.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie klasyfikacji ICD-10 według WHO [31]

Klinicznymi odmianami klasycznego FL są: chłoniak grudkowy dziecięcy, pierwotny jelitowy chłoniak grudkowy, pozawęzłowy chłoniak grudkowy oraz pierwotny chłoniak skórny z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych [47].

FL charakteryzuje się grudkowym typem wzrostu w zajętych węzłach chłonnych. W odróżnieniu od chłoniaków o przebiegu agresywnym, jest chorobą związaną z wydłużeniem czasu przeżycia komórek a nie ich nadprodukcją [47].

Chłoniak grudkowy powstaje z nieprawidłowych limfocytów B węzłów chłonnych: centrocytów (małe komórki o nieregularnym, szczelinowatym jądrze) i dużych centroblastów (duże komórki z 1–3 obwodowo położonymi jąderkami) [47,61]. Centrocyty i centroblasty tworzą naciek nowotworowy, a stosunek ilości centrocytów do centroblastów określa stopień złośliwości histologicznej FL [47]. W zależności od liczby centroblastów w polu widzenia wyróżnia się następujące podtypy FL: G1, G2, G3a i G3b [61].

Chłoniak grudkowy G1 i G2 charakteryzuje się powolnym i nawrotowym przebiegiem. Chłoniaki G3b, zbudowane są z litego nacieku centroblastów, a z punktu widzenia klinicznego wykazują agresywny przebieg przypominający chłoniaki rozlane z dużych komórek B. Natomiast odmiana G3a wykazuje histologicznie i klinicznie cechy pośrednie [47]. Podtypy G1-G3a uznaje się za chłoniaki indolentne, zaś postać G3b jest uważana za agresywną [36]. W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym [61].

Poniżej przedstawiono klasyfikację patomorfologiczną FL według WHO (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja patomorfologiczna FL według WHO**

Podtyp FL	Definicja
<b>Podział w zależności od liczby centroblastów</b>	
G1–2 (niski)	0-15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0-5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	5-15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3a	z obecnością centrocytów
G3b	lity naciek z centroblastów
<b>Podział w zależności od rodzaju nacieku</b>	
Grudkowy	odsetek nacieku grudkowego > 75%
Grudkowy i rozlany	odsetek nacieku grudkowego 25-75%
Grudkowy ogniskowo	odsetek nacieku grudkowego < 25%
Rozlany	odsetek nacieku grudkowego 0%*

\*naciek musi zawierać centrocyty, a komórki chłoniakowe muszą mieć immunofenotyp charakterystyczny dla chłoniaka grudkowego lub t(14; 18). Jeśli rozlany naciek zawiera powyżej 15 centroblastów w dużym polu widzenia, należy rozpoznać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością chłoniaka grudkowego w stopniu G1-2, G3a lub G3b

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej [61]

Leczenie chorych na FL jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby. Dlatego też u chorych z rozpoznaniem FL niezbędne jest określenie stopnia zaawansowania według skali Ann Arbor [36]. Większość chorych w momencie rozpoznania ma zaawansowaną chorobę (w stopniu III lub IV według skali Ann Arbor), a jedynie 1/3 chorych jest w stadium zaawansowania I-II [61].

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor**

Stopień	Definicja
I, IE	Zajęcie jednej okolicy limfatycznej lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej.
II, IIE	Zajęcie dwóch lub więcej okolic limfatycznych po tej samej stronie przepony lub ograniczone zajęcie jednego narządu lub okolicy pozalimfatycznej oraz zmiany węzłowe po tej samej stronie przepony.
III, IIIE, IIIS	Zajęcie okolic limfatycznych po obu stronach przepony, także ograniczone zajęcie narządu lub okolicy pozalimfatycznej, także zajęcie śledziony.
IV	Rozlane lub uogólnione zajęcie jednego lub więcej narządów pozalimfatycznych z lub bez zajęcia okolic limfatycznych.
A	Brak objawów systemowych.
B	Objawy systemowe: gorączka, poty nocne, utrata 10% masy ciała

Źródło: opracowanie własne na podstawie skali Ann Arbor [32]

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia FL nie została dotychczas jednoznacznie określona [33, 45].

Do czynników, które mogą prawdopodobnie być związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia FL należą:

- ⊗ **dieta** – wykazano związek pomiędzy występowaniem FL a spożywaniem produktów mięsnych, mlecznych oraz produktów zawierających azotany i azotyny (np. wędliny);
- ⊗ **alkohol** – spożywanie wina może zwiększać ryzyko wystąpienia FL, zwłaszcza u osób przed 20. rokiem życia i/lub gdy ilość spożywanego alkoholu jest wyższa niż 19 g/dobę;
- ⊗ **palenie** – zgodnie z wynikami badań ryzyko wystąpienia FL jest wyższe u osób palących papierosy w porównaniu do osób, które rzuciły palenie;
- ⊗ **czynniki środowiskowe** – środki ochrony roślin przypuszczalnie powodują specyficzną mutację genetyczną odgrywającą rolę w rozwoju FL. Ponadto wyniki części badań wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju FL u osób mających częsty kontakt z farbami do włosów;



- ⊕ **czynniki związane z supresją w obrębie układu odpornościowego** – np. zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. *human immunodeficiency virus*), choroby autoimmunologiczne, leki [25].

W patogenezie chłoniaka grudkowego istotną rolę odgrywają:

- ⊕ przewlekła stymulacja antygenowa długo żyjących komórek B;
- ⊕ wtórne zmiany genetyczne;
- ⊕ interakcje pomiędzy komórkami chłoniaka a komórkami nienowotworowymi [47].

U około 70-80% chorych obserwuje się obecność nabytej translokacji t(14;18) (q32;q21). Pojawia się ona we wczesnym etapie różnicowania się prekursorów limfocytów B. W wyniku aberracji dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen BCL2<sup>2</sup> (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej ekspresji hamującego apoptozę genu BCL2 i przedłużonego przeżycia komórek typu B. Sprzyja to pojawianiu się kolejnych mutacji i transformacji nowotworowej limfocytów B [36, 45, 47].

Translokacja t(14;18) jest jedyną zmianą karyotypową w mniej niż 10% przypadków FL. W komórkach FL mogą występować inne zaburzenia: korzystne rokowniczo: +7, +8 czy rokujące bardziej agresywny i nawrotowy przebieg choroby zaburzenia: -6p, -9p, -17p, +12, +1q, +X, -1p, TP53, cMYC, p16 [47].

Przebieg choroby zależy także od stosunku ilości komórek chłoniaka do komórek nienowotworowych. Obecność zwiększonej liczby makrofagów w preparacie histologicznym FL koreluje z krótszym przeżyciem chorych, zaś obecność limfocytów T wiąże się z dłuższym przeżyciem [47].

W Polsce przy rozpoznaniu FL mediana wieku chorych wynosi 60 lat [61]. Chłoniak ten występuje dwa razy częściej u przedstawicieli rasy białej niż pozostałych ras [47]. Nieznacznie częściej chorują kobiety niż mężczyźni (stosunek 1,7:1) [61].

---

<sup>2</sup> ang. *B-cell lymphoma 2* – heterogenna grupa białek, regulująca uwalnianie cytochromu c i AIF z mitochondriów

---



---

### 3.4. Rozpoznanie

Kryteria diagnostyczne FL są następujące:

- ⊗ obecność centrocytów oraz centroblastów z oceną stopnia złośliwości G1, G2 i G3;
- ⊗ co najmniej częściowo budowa grudkowa;
- ⊗ immunofenotyp np. CD19+, CD20+, CD10+/-, CD79+, CD23+/-, CD5-;
- ⊗ klonalność;
- ⊗ uwidocznienie t(14;18) tylko przy nietypowym fenotypie w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, ang. *polymerase chain reaction*) [47].

Wytyczne ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology* – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2016 roku zalecają by rozpoznanie FL opierać na podstawie wyniku biopsji chirurgicznie pobranej próbki węzła chłonnego. Mając na uwadze możliwe trudności związane z oceną patomorfologiczną FL, biopsja gruboigłowa (rdzeniowa) powinna być wykonywana tylko u chorych, u których nie ma łatwo dostępnych węzłów chłonnych (np. gdy występują zmiany pozaotrzewnowe). Biopsja aspiracyjna nie jest właściwą metodą diagnostyczną, gdyż nie pozwala uzyskać wiarygodnego wyniku. Na podstawie wyniku badania histopatologicznego i liczby centroblastów należy ustalić klasę patomorfologiczną FL zgodnie z klasyfikacją WHO (Tabela 2) [26].

W diagnostyce różnicowej chłoniaka grudkowego należy uwzględnić inne chłoniaki nieziarnicze z małych limfocytów B np. przewlekłą białaczkę limfocytową, chłoniaka z komórek płaszczka, śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej i chłoniaka limfoplazmocytozowego [61].

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 roku oraz wytyczne EMSO z 2016 roku zalecają wykonanie u chorych z rozpoznaniem FL następujących badań podmiotowych, przedmiotowych, laboratoryjnych i obrazowych:

- ⊗ **wywiad lekarski;**
  - ⊗ **ocena stanu sprawności;**
  - ⊗ **ogólne badanie lekarskie:** badanie obwodowych węzłów chłonnych, wątroby, śledziony;
-

- ⊗ **mielogram i trepanobiopsja szpiku;**
- ⊗ **badania biochemiczne** – morfologia krwi obwodowej z rozmazem, badania biochemiczne wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*), stężenia b2-mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, ang. *hepatitis C virus*) oraz HIV;
- ⊗ **badania obrazowe** – umożliwiają wykrycie węzłowych i pozawęzłowych lokalizacji FL niedostępnych w badaniu przedmiotowym. Do badań tych zaliczają się: tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej i/lub szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy; rezonans magnetyczny (MR, ang. *magnetic resonance*), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym; badania endoskopowe wykonywane w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
- ⊗ **badanie pozytonowej tomografii emisyjnej** – wykonywane u chorych ze zlokalizowanym FL w celu wykluczenia innych ognisk chłoniaka lub w celu wykrycia transformacji (nie zastępuje badania histopatologicznego);
- ⊗ **inne:** elektrokardiogram, badanie ultrasonograficzne serca u chorych przed planowanym leczeniem antracyklinami lub przeszczepieniem [61,26].

Ponadto w wybranych przypadkach należy wykonać badania cytogenetyczne i molekularne, które pozwalają na ocenę klonalności komórek limfoidalnych oraz identyfikację charakterystycznych dla FL zaburzeń genetycznych. Badania te wykonuje się metodą prążkową i/lub za pomocą badań molekularnych (np. PCR). Badania genetyczne wykonuje się w przypadkach wątpliwych, ale są także wykorzystywane do monitorowania choroby resztkowej. W klasycznej postaci FL obecna jest translokacja t(14;18) (q32;q21), rzadziej dochodzi do translokacji BCL2 w region genów kodujących łańcuchy lekkie Ig, to jest t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą pojawić się również inne aberracje kariotypu, takie jak +7, +18, 3q27-28/BCL6, 6q23-26 i -17p/TP53, przy czym dwie ostatnie mają niekorzystne znaczenie prognostyczne. W przypadku transformacji FL w DLBCL (ang. *diffuse large B-cell lymphoma* – chłoniak rozlany z dużych komórek B) dochodzi do inaktywacji TP53, CDKN2A (p16INK4A) i aktywacji MYC [61].

---

Zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych PTOK i ESMO rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według skali Ann Arbor (Tabela 3 w rozdziale 3.2) i analizą czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) (Tabela 4 w rozdziale 3.5). Jest to niezbędne dla wyboru optymalnych metod leczenia, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala określić jego skuteczność [61, 26].

### **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

#### **Obraz kliniczny, przebieg choroby i powikłania**

U chorych na FL średnica węzłów chłonnych przekracza 2 cm i mają one tendencję do grupowania się w pakiety [61]. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne na szyi, pod pachami, i/lub w okolicach pachwin [33].

Objawy FL występują głównie zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby. Do systemowych objawów chłoniaka grudkowego należą: objawy typu B (gorączka bez znanej przyczyny, poty nocne, niezamierzona utrata masy ciała powyżej 10%), zmęczenie, zakażenia (nawracające lub trudne do wyleczenia), łatwo powstające siniaki, krwawienie z nosa lub dziąseł, małe czerwone plamy na skórze (często nad goleniami lub kostkami) oraz objawy upośledzenia czynności szpiku kostnego [25, 36].

W przebiegu FL często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony oraz narządów pozalimfatycznych takich jak skóra, przewód pokarmowy, przydatki, odczy czy piersi [61].

U 60-70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym, a w późniejszych fazach choroby komórki chłoniakowe mogą być obecne we krwi obwodowej. Zajęcie szpiku może się objawiać zwiększoną leukocytozą, niedokrwistością i małopłytkowością z wyparcia. Niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku kostnego przez

---

---

chłoniaka. Może być ona bowiem spowodowana zespołem wielu czynników prowadzących do niedokrwistości np. niedokrwistością o podłożu hemolitycznym lub sekwestracyjnym w przebiegu powiększenia śledziony (hipersplenizm), a także ostrą lub przewlekłą utratą krwi w przypadku lokalizacji chłoniaka w obrębie przewodu pokarmowego i/lub towarzyszącą skazą krwotoczną małopłytkową [61].

W przebiegu FL u około 10-20% przypadków pojawia się podwyższenie stężenia LDH, u 25% chorych wzrost  $\beta$ 2- mikroglobuliny, a u 10% chorych obraz białaczkowy krwi [47].

W 30% przypadków chorych na chłoniaka grudkowego występuje transformacja FL w DLBCL. Może ona pojawić się na każdym etapie choroby. Transformacji w DLBCL mogą sprzyjać współistnienie rozlanego typu wzrostu w węzle chłonnym i wtórne zaburzenia materiału genetycznego. Przekształcenie FL w DLBCL cechuje gwałtowne powiększanie się obwodowych węzłów chłonnych, zajęcie szpiku lub innych narządów pozawęzłowych, wzrost stężenia LDH, występowanie objawów systemowych [47].

## Rokowanie

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów lub progresji. Indolentne NHL uznawane są za nieuleczalne, dlatego też głównym celem leczenia jest wydłużenie okresów remisji choroby. Ogółem przewidywany czas przeżycia całkowitego chorych po rozpoznaniu FL mieści się w zakresie od 8 do 12 lat. Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wynosi około 80% u chorych, u których występuje III lub IV stopień zaawansowania FL, przy czym wskaźnik ten zmniejsza się wraz z wiekiem i np. u chorych powyżej 80 r.ż. wskaźnik ten wynosi już 50-55%. Dodatkowo prognozy dotyczące przeżycia u chorych wykazujących oporność na rytuksymab (RYT) są gorsze niż w przypadku chorych odpowiadających na leczenie. Wskaźnik 5-letniego przeżycia u chorych z progresją choroby po RYT wynosi około 50%, a u chorych odpowiadających na leczenie wynosi on około 90% [36]. W przypadku transformacji FL w DLBCL rokowanie jest niekorzystne, a średnie przeżycie chorych leczonych wynosi około 18 miesięcy [21].

U chorych na FL ustala się obecność niepomyślnych czynników rokowniczych, które pozwalają na określenie stopnia ryzyka związanego z chorobą zgodnie z międzynarodowym indeksem prognostycznym chłoniaków grudkowych FLIPI [33]. Ponadto w 2009 roku opublikowano indeks FLIPI2 oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych

---

leczono rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji choroby [61].

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2.

**Tabela 4.**  
**Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2**

FLIPI	FLIPI
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &gt;60 r.ż.;</li> <li>⊗ stadium III–IV wg Ann Arbor;</li> <li>⊗ hemoglobina &lt;12 g/dl;</li> <li>⊗ liczba zajętych miejsc węzłowych &gt;4;</li> <li>⊗ LDH &gt; górnej granicy normy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek &gt;60 r.ż.;</li> <li>⊗ zajęcie szpiku kostnego;</li> <li>⊗ hemoglobina &lt;12 g/dl;</li> <li>⊗ węzły chłonne &gt;6 cm;</li> <li>⊗ B<sub>2</sub>-mikroglobulina &gt;górnej granicy normy.</li> </ul>

Zródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [61]

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2. U niektórych chorych szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji, z odsetkiem zgonów wynoszącym 15% w ciągu 2 lat od rozpoznania, zaś inni chorzy przeżywają dłuższy okres czasu bez konieczności podejmowania leczenia [61].

W tabeli poniżej przedstawiono rokowania chorych w zależności od grup ryzyka według od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2.

**Tabela 5.**  
**Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2**

Grupa ryzyka	FLIPI	FLIPI2
Niskie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba czynników 0-1;</li> <li>⊗ odsetek chorych: 36%;</li> <li>⊗ 5-letnie przeżycie: 91% chorych;</li> <li>⊗ 10-letnie przeżycie: 71% chorych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba czynników 0-1;</li> <li>⊗ odsetek chorych: 20%;</li> <li>⊗ 5-letnie przeżycie: 91% chorych;</li> <li>⊗ 10-letnie przeżycie: 80% chorych.</li> </ul>
Pośrednie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba czynników 2;</li> <li>⊗ odsetek chorych: 37%;</li> <li>⊗ 5-letnie przeżycie: 78% chorych;</li> <li>⊗ 10-letnie przeżycie: 51% chorych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba czynników 2;</li> <li>⊗ odsetek chorych: 53%;</li> <li>⊗ 5-letnie przeżycie: 69% chorych;</li> <li>⊗ 10-letnie przeżycie: 51% chorych.</li> </ul>
Wysokie	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba czynników ≥3;</li> <li>⊗ odsetek chorych: 27%;</li> <li>⊗ 5-letnie przeżycie: 53% chorych;</li> <li>⊗ 10-letnie przeżycie: 36% chorych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ liczba czynników ≥3;</li> <li>⊗ odsetek chorych: 27%;</li> <li>⊗ 5-letnie przeżycie: 51% chorych;</li> <li>⊗ 10-letnie przeżycie: 19% chorych.</li> </ul>

Zródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [61]

---

## Monitorowanie

W celu oceny postępu choroby i skuteczności leczenia wytyczne ESMO 2016 zalecają wykonanie odpowiednich badań obrazowych w czasie trwania leczenia oraz po zakończeniu terapii [26]. Wytyczne PTOK wskazują, że chorzy, którzy otrzymują leczenie konsolidujące lub podtrzymujące w drugiej albo kolejnej remisji, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania TK powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne.

W celu oceny skuteczności leczenia u chorych na NHL stosuje się kryteria odpowiedzi zaproponowane przez międzynarodowy zespół ekspertów (ang. *International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphomas*) z 1999 roku. Opierają się one na badaniu podmiotowym i przedmiotowym oraz pomiarach rozmiarów węzłów chłonnych za pomocą tomografii komputerowej i oceny zajęcia szpiku kostnego w trepanobiopsji [61].

Definicje odpowiedzi na leczenie według wskazanych powyżej kryteriów są następujące:

- ⊗ **całkowita odpowiedź** – prawidłowe badanie przedmiotowe, całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii w wyniku tomografii komputerowej, brak nacieku chłoniaka w szpiku kostnym w badaniu histopatologicznym;
  - ⊗ **całkowita odpowiedź niepotwierdzona** – prawidłowe badanie przedmiotowe, całkowite ustąpienie limfadenopatii i organomegalii lub zmniejszenie o więcej niż 75% w stosunku do zmian wyjściowych w wyniku tomografii komputerowej i brak nacieku szpiku w badaniu histopatologicznym lub nieokreślone zajęcie szpiku przez chłoniaka;
  - ⊗ **częściowa odpowiedź** – prawidłowe badanie przedmiotowe lub zmniejszenie śledziony/wątroby, zmniejszenie o 50% lub więcej limfadenopatii i organomegalii w wyniku tomografii komputerowej lub obecność nacieku w szpiku przy prawidłowym badaniu przedmiotowym, całkowitym ustąpieniu limfadenopatii i organomegalii w wyniku tomografii komputerowej;
  - ⊗ **nawrót lub progresja choroby** – powiększenie śledziony/wątroby w badaniu przedmiotowym lub pojawienie się nowych zmian, powiększenie się limfadenopatii,
-



---

organomegalii w badaniu TK lub pojawienie się nowych zmian chorobowych, ponowny naciek w szpiku [61].

Ocena choroby resztkowej (MRD, ang. *minimal residual disease*) jest narzędziem służącym do wykrycia utrzymujących się resztkowych komórek nowotworowych, oceny efektywności klinicznej leczenia oraz długoterminowej prognozy efektów leczenia u chorych. U chorych na FL obecność choroby resztkowej oceniana jest głównie na podstawie badania PCR. Prognostyczna wartość oceny choroby resztkowej jest potwierdzona w badaniach klinicznych. Przykładowo ocena próbek szpiku kostnego pod kątem MRD przed przeszczepieniem wykazała, że u chorych z wynikiem negatywnym wskaźnik czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wyniósł 67%, zaś u chorych z wynikiem pozytywnym wskaźnik ten wyniósł jedynie 26% [36].

### **Jakość życia związana z chorobą**

Wystąpienie objawów związanych z chorobą oraz toksyczny efekt terapii stosowanych w przypadku kolejnych nawrotów choroby wpływa na pogorszenie jakości życia chorych na FL. Wyniki badań wskazują, że u chorych na FL w czasie nawrotu choroby choroby jakość życia jest gorsza niż w przypadku chorych nowozdiagnozowanych lub chorych wykazujących częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie [36].

U chorych na chłoniaki w celu oceny jakości życia związanej z chorobą stosuje się kwestionariusz FACT-Lym<sup>3</sup>.

W ramach kwestionariusza oceniane są następujące komponenty:

- ⊗ funkcjonowanie fizyczne m.in. brak energii, nudności, wpływ działań niepożądanych na samopoczucie, ból;
- ⊗ funkcjonowanie społeczne/ rodzinne m.in. spędzanie czasu z przyjaciółmi, akceptacja choroby przez rodzinę chorego, wsparcie partnera;

---

<sup>3</sup> *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Lymphoma* – kwestionariusz służący do oceny jakości życia związanej z chorobą u osób chorych na chłoniaki, stosujących chemioterapię

---

- 
- ⊗ funkcjonowanie emocjonalne m.in. odczuwanie smutku, strach przed śmiercią, nerwowość, nadzieja na pokonanie choroby;
  - ⊗ funkcjonowanie ogólne: zdolność do wykonywania pracy, radość z życia, zaburzenia snu, zadowolenie z jakości życia;
  - ⊗ ocena dodatkowa: występowanie bólu, guzki lub obrzęki np. w obrębie szyi, pachwiny, gorączka, poty nocne, świąd, zmienność nastroju, trudności w planowaniu przyszłości, poczucie odosobnienia, strach przed wystąpieniem nowych objawów choroby, strach przed zakażeniem, problemy z koncentracją, utrata apetytu, szybka męczliwość [34].

Pozycje kwestionariusza są oceniane w 5.-cio punktowej skali od 0 – brak do 4 – bardzo często [34].

### **Punkty końcowe istotne kliniczne w analizowanej populacji chorych**

Biorąc pod uwagę obraz kliniczny i przebieg choroby, wskaźniki prognostyczne oraz wpływ choroby na jakość życia chorych, w analizowanej populacji chorych punktami istotnymi klinicznie będą:

- ⊗ czas przeżycia wolnego od progresji choroby;
  - ⊗ czas przeżycia całkowitego;
  - ⊗ odpowiedź na leczenie;
  - ⊗ obecność choroby resztkowej;
  - ⊗ jakość życia związana z chorobą (np. wpływ choroby na funkcjonowanie fizyczne i emocjonalne);
  - ⊗ profil bezpieczeństwa (np. działania niepożądane).
-



### 3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Chłoniak grudkowy jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem typu NHL w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, stanowiącym ponad 35% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarnicznych i 70% przypadków iNHL [36]. Roczna zapadalność na FL wynosi 3–5 przypadków na 100 000 osób [61].

Na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) przedstawiono w tabeli poniżej liczbę zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego (kod ICD-10: C 82) w Polsce w latach 1999-2014 [39].

**Tabela 6.**  
**Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego w latach 1999-2014 w Polsce**

Rok	Liczba osób z nowozdiagnozowanym FL	Liczba zgonów z powodu FL
1999	146	143
2000	195	120
2001	191	142
2002	244	113
2003	238	107
2004	180	110
2005	219	146
2006	257	122
2007	237	137
2008	247	170
2009	296	143
2010	343	141
2011	310	132
2012	352	120
2013	385	125
2014	427	144

Źródło: opracowanie własne na podstawie KRN [39]

Dane przedstawione powyżej wskazują, iż w kolejnych latach liczba nowozdiagnozowanych przypadków FL w Polsce systematycznie wzrasta. W 2018 roku liczba nowozdiagnozowanych chorych na FL najprawdopodobniej będzie wynosiła ponad 400 osób. Należy pamiętać, że dane prezentowane przez KRN są często niedoszacowane. Ponadto w związku ze specyfiką choroby (trudności związane z diagnostyką różnicową), istnieje ryzyko zakwalifikowania chorego do niewłaściwego kodu ICD-10.

Zakładając, że w Polsce FL rozpoznawany obecnie rocznie jest u około 400 chorych a przewidywany czas przeżycia całkowitego chorych po rozpoznaniu mieści się w zakresie od 8 do 12 lat [36] to wskaźnik chorobowości będzie zawierał się w przedziale od 3 200 do 4 800 osób<sup>4</sup>.

W odnalezionym na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) raporcie pt. „*Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) - rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii*”, powołując się na Polską Badawczą Grupę Chłoniakową, również oszacowano, że rocznie przybywa 400 nowych chorych na chłoniaki grudkowe [1]. W 2011 roku w *Raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego* wskazano, że diagnozowanych jest 250 nowych przypadków FL rocznie, a chorobowość wynosi ok. 1000-1500 przypadków [3].

### **Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

Chłoniak grudkowy jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, z okresami remisji i nawrotów lub progresji [61]. Rozpoznanie chłoniaka grudkowego wywiera wpływ na fizyczne i psychiczne aspekty życia chorego. Chorzy obawiają się śmierci, czasem tracą nadzieję na pokonanie choroby, odczuwają silny niepokój. W przebiegu FL chorym towarzyszy często brak energii do działania i silne zmęczenie. Zastosowane leczenie może także wpływać na zdolność chorego do posiadania dzieci (np. wywoływanie wczesnej menopauzy). Wymienione aspekty dotyczą

---

<sup>4</sup> 400\*(8-12)

---

nie tylko chorych, ale także ich rodzin czy przyjaciół. Rozpoczęcie terapii przez chorego i związany z tym brak możliwości wykonywania pracy mogą wpływać na potrzebę uzyskania wsparcia finansowego [35].

Wyniki badań wskazują, że u chorych na iNHL jakość życia jest zbliżona do wartości uzyskanych u chorych na agresywne postacie chłoniaka nieziarniczego, co wskazuje że mimo powolnego przebiegu chłoniaki indolentne wpływają na jakość życia chorego podobnie jak postacie agresywne. Wyniki przekrojowych badań u chorych iNHL wskazują, że około 25% chorych wymaga pomocy opiekunów (głównie małżonka, partnera, krewnego). Opiekunowie stają w obliczu trudności związanych z fizycznym i psychicznym funkcjonowaniem chorych oraz zaburzeń życia rodzinnego i znacznych obciążeń finansowych [36].

Do kosztów ponoszonych przez społeczeństwo należą oprócz bezpośrednich związanych z terapią chłoniaka także koszty pośrednie związane ze zmniejszeniem siły roboczej i obciążeniem opiekunów. Wystąpienie iNHL zgodnie z wynikami badań może prowadzić do przejścia chorego na wcześniejszą emeryturę, zmniejszenia produktywności z powodu objawów choroby lub działań niepożądanych terapii, konieczności hospitalizacji, leczenia powikłań, korzystania ze zwolnień lekarskich w celu odbycia wizyt kontrolnych czy przeprowadzenia badań. Produktywność i zdolność do uczestnictwa w codziennych czynnościach jest obniżona zwłaszcza u chorych kwalifikujących się do zastosowania chemioterapii [36].

W raporcie przygotowanym w 2015 roku przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia [30] wskazano, że Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) udzielił w 2013 r. świadczeń dla 5 995 chorych z rozpoznaniem ICD-10 C82. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej w 2013 roku dla kodu C82 wynosiła 27 392 089 złotych. W przypadku osób ubezpieczonych odnotowano w Rejestrze Zaświadczeń Lekarskich w 2013 r., że chłoniak nieziarniczny grudkowy był powodem 220 000 dni absencji chorobowej, a przeciętna długość absencji chorobowej w roku u chorych na chłoniaka grudkowego wynosiła ogółem 50,8 dni. Chłoniak nieziarniczny grudkowy powodował absencję chorobową w 40,3% u osób w wieku 50-59 r.ż., a prawie 23% stanowili chorzy w wieku 40-49 r.ż.. W 2013 r. orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego chłoniaka nieziarniczego grudkowego wydano w przypadku 58 osób, a w 24 przypadkach orzeczenia te wydano na okres 10-12 miesięcy. Najwięcej orzeczeń

---

pierwszorazowych wydano osobom w wieku 40-49 r.ż. (31,1%). W 2013 r. lekarze orzecznicy wydali ogółem 71 orzeczeń pierwszorazowych ustalając niezdolność do pracy dla celów rentowych. W 2013 r. wydatki ponoszone m.in. z budżetu państwa oraz ze środków własnych pracodawców na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w przypadku chorych na chłoniaka grudkowego wyniosły 10 601 900 złotych. W ramach tego opłacano koszty związane z wydawaniem rent z tytułu niezdolności do pracy, renty socjalne, świadczenia rehabilitacyjne, koszty absencji chorobowej i rehabilitacji leczniczej [35].

### 3.6.1. Liczebność populacji docelowej

Częstość występowania oporności na RYT zależy od odpowiedzi na RYT w ramach I linii leczenia oraz potencjalnych kolejnych linii leczenia. Dla I linii leczenia (indukcja) ogólna częstość występowania odpowiedzi na RYT stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wynosi od 81 do 96% [36].

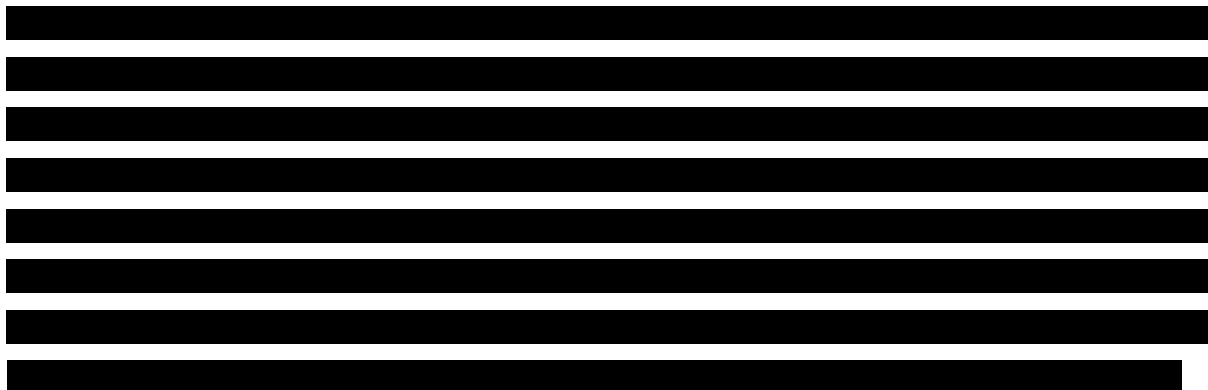
W oparciu o obliczenia przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 7) do terapii obinutuzumabem może rocznie kwalifikować się około **97 chorych** z populacji docelowej.

**Tabela 7.**  
**Oszacowanie populacji docelowej**

Populacja	Liczba chorych
Nowozdiagnozowani chorzy na FL w Polsce w 2018 roku	415
Chorzy poddani obserwacji (ang. <i>watch and wait</i> ) po rozpoznaniu	$0,39 \cdot 415 = 162$
Chorzy wymagający zastosowania chemioterapii po obserwacji	$0,54 \cdot 162 = 87$
Chorzy, u których stosowana jest chemioterapia natychmiast po rozpoznaniu (bez obserwacji)	$0,47 \cdot 415 = 195$
Chorzy stosujący chemioterapię w ramach I linii leczenia	$87 + 195 = 282$
Chorzy stosujący RYT w ramach I linii leczenia (indukcja)	$0,79 \cdot 282 = 223$
Chorzy stosujący RYT w ramach terapii podtrzymującej po indukcji (I linia)	$0,85 \cdot 223 = 190$
Oporność na RYT stosowany w ramach indukcji	$0,07 \cdot 223 = 16$
Oporność na RYT stosowany w ramach podtrzymania	$0,14 \cdot 190 = 27$
Oporność na RYT stosowany w ramach I linii leczenia	$16 + 27 = 42$
Oporność na RYT ( $\geq$ I linia leczenia)	$2,3 \cdot 42 = 97$

Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu NICE 2016b [36]

Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



## 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

### 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chłoniaka grudkowego.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono łącznie 9 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na FL. Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych dokumentów, zdecydowano o uwzględnieniu jedynie najnowszych wytycznych tj. od 2013 roku.

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>5</sup>	Rok wydania	Cel
AHS	2017 [53]	Leczenie chorych na chłoniaki.
ESMO	2016 [26]	Diagnostyka i leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.
NCCN	2017 [55]	Leczenie chorych na chłoniaki NHL z komórek B (wersja 2)
NICE	2016 [57]	Diagnostyka i leczenie chorych na chłoniaki NHL.
NELC	2016a [58]	Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.
NELC	2015 [59]	Diagnostyka i leczenie dorosłych chorych na chłoniaki ziarnicze i chłoniaki NHL.
SEOM	2015 [62]	Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.

<sup>5</sup> ang. *Alberta Health Service* – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta; ang. *National Comprehensive Cancer Network* – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów; ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii; ang. *North East London Cancer* – organizacja zapewniająca opiekę onkologiczną w północnej, wschodniej i centralnej części Londynu oraz w zachodniej części Essex; hiszp. *Sociedad Española de Oncología Médica* – Hiszpańskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej; ang. *Lymphoma Research Foundation* – fundacja finansująca innowacyjne badania dot. chłoniaków; ang. *North of Scotland Cancer Network* – organizacja zajmująca się problematyką onkologiczną w północnej Szkocji

LRF	2013 [54]	Leczenie chorych na nawrotowego / opornego chłoniaka grudkowego.
NOSCAN	2016 [60]	Diagnostyka i leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.

### Wytyczne polskie

Organizacja	Rok wydania	Cel
PTOK	2013 [61]	Leczenie chorych na chłoniaka grudkowego.

W odnalezionych wytycznych wskazano, że przed podjęciem decyzji odnośnie wyboru terapii u chorych na FL należy określić klasę patomorfologiczną FL według klasyfikacji WHO (Tabela 2) i stopień zaawansowania choroby według klasyfikacji Ann Arbor (Tabela 3) oraz należy określić stopień ryzyka związanego z chorobą zgodnie z międzynarodowym indeksem prognostycznym chłoniaków grudkowych FLIPI/FLIPI2 (Tabela 4 i Tabela 5).

Decyzję, czy u chorego na FL można zastosować powszechnie używaną w iNHL strategię uważnej obserwacji (ang. *watch and wait*), czy też wymaga on zastosowania leczenia aktywnego, należy podjąć w oparciu o kryteria opracowane przez grupę badawczą chłoniaka grudkowego (GELF, fr. *Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires*) lub Brytyjskie Stowarzyszenie ds. Chłoniaków (BNL, ang. *British National Lymphoma*). Chorzy powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL [61].

Kryteria GELF i BNL przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudkowego według kryteriów GELF i BNL**

GELF	BNL
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ masa węzłowa lub pozawęzłowa <math>\geq 7</math> cm;</li> <li>⊗ zajęcie <math>\geq 3</math> miejsc węzłowych i każde <math>\geq 3</math> cm;</li> <li>⊗ splenomegalia <math>&gt; 16</math> cm w tomografii komputerowej;</li> <li>⊗ naciekanie/ucisk na narządy;</li> <li>⊗ wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej;</li> <li>⊗ objawy ogólne;</li> <li>⊗ cytopenia (hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dl, białe krwinki <math>&lt; 1,0</math> g/l, płytki krwi <math>&lt; 100</math> g/l);</li> <li>⊗ obecność komórek chłoniaka we krwi <math>&gt; 5</math> g/l;</li> <li>⊗ aktywność dehydrogenazy mleczanowej poniżej normy lub stężenie B<sub>2</sub>-mikroglobuliny <math>\geq 3</math> g/dl.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ objawy ogólne lub świąd skóry;</li> <li>⊗ szybka uogólniona progresja chłoniaka;</li> <li>⊗ naciek w szpiku (hemoglobina <math>\leq 10</math> g/dl, białe krwinki <math>&lt; 3</math> g/l, płytki krwi <math>&lt; 100</math> g/l);</li> <li>⊗ naciek narządów zagrażający życiu;</li> <li>⊗ naciek nerek lub wątroby;</li> <li>⊗ zmiany w kościach.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych PTOK [61]

## I linia leczenia

**U chorych, u których występuje I lub II stopień zaawansowania choroby** (mała masa guza, ang. *non-bulky*) należy zastosować radioterapię miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT, ang. *involved-field radiotherapy*) w dawce 24 Gy. U chorych objawowych pozostałe zalecane opcje terapeutyczne obejmują: monoterapię RYT, immunoterapię ± chemioterapię oraz immunoterapię ± chemioterapię + IFRT.

**U chorych, u których występuje III lub IV stopień zaawansowania choroby oraz u chorych w stopniu I/II, u których występuje duża masa guza** (ang. *bulky disease*), gdy zidentyfikowano występowanie wskazań do rozpoczęcia terapii systemowej zalecane jest zastosowanie następujących terapii:

- ⊗ BEN ± RYT (FL stopień G1, G2 lub G3a);
- ⊗ CCdA (cyklofosfamid, kładrybina) ± RYT;
- ⊗ chlorambucyl ± RYT (w terapii skojarzonej u chorych z niskim stopniem ryzyka lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana, w monoterapii gdy chory nie może otrzymywać terapii dożylnych);
- ⊗ CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) ± RYT (stopień G3b, chorzy wymagający szybkiej odpowiedzi na leczenie);
- ⊗ CHVPi (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizon, interferon-alfa) ± RYT;
- ⊗ CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) ± RYT;



- 
- ⊗ FC (fludarabina i cyklofosfamid) ± RYT (opcja terapeutyczna u starszych chorych);
  - ⊗ fludarabina ± RYT (w monoterapii gdy chory nie może otrzymywać terapii dożylną);
  - ⊗ FM (fludarabina i mitoksantron) ± RYT (u starszych chorych);
  - ⊗ lenalidomid ± RYT;
  - ⊗ MCP (mitoksantron, chlorambucyl, prednizolon) ± RYT;
  - ⊗ OBI+BEN, OBI+CHOP, OBI+CVP (wytyczne NCCN 2017);
  - ⊗ radioimmunoterapia (osoby starsze) lub IFRT;
  - ⊗ RYT w monoterapii (u chorych z niskim stopniem ryzyka lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana, osoby starsze).

Rekomendowany jest także udział chorego w badaniu klinicznym.

Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie u chorego należy wdrożyć terapię podtrzymującą z zastosowaniem RYT (375 mg/m<sup>2</sup> co 8 tygodni, przez 2 lata lub do czasu progresji choroby). U chorych można także przeprowadzić konsolidację z zastosowaniem radioimmunoterapii (po indukcji chemioterapią lub chemioimmunoterapią). Możliwe jest także zastosowanie u chorych obserwacji. Najnowsze wytyczne NCCN 2017 zalecają także zastosowanie u chorych na FL w ramach I linii leczenia podtrzymującego OBI (1000 mg co 8 tygodni, 12 dawek).

### **Nawrót choroby lub oporność na leczenie (≥ II linia leczenia)**

Wytyczne zalecają przeprowadzenie ponownej oceny czynników rokowniczych i spełniania kryteriów GELF lub BNL oraz wykonanie ponownej biopsji w celu oceny czy u chorego nie doszło do transformacji chłoniaka do postaci agresywnej.

Żadna z rekomendacji nie jest odpowiednia dla wszystkich chorych. Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

a) związane z chorym: wiek, choroby współistniejące, objawy, cele krótko- i długoterminowe, dalsze opcje leczenia, akceptacja stosunku korzyści z terapii do ryzyka, możliwość ponoszenia kosztów w przypadku drogich terapii;

b) związane z chorobą: stopień zaawansowania, miejsca zajęte chorobowo, transformacja w postać agresywną chłoniaka, poprzednie terapie, czas od zastosowania poprzedniej linii leczenia.

---

---

**U chorych w I/II stopniu zaawansowania** – wytyczne PTOK 2013 oraz NCCN 2017 wskazują, że chorzy w stopniu I/II, którzy nie odpowiedzą na leczenie w I linii lub wystąpi u nich progresja choroby w czasie obserwacji chorego po zakończeniu leczenia I linii, powinni być poddani takiej terapii jak chorzy z zaawansowanym FL (stopień III/IV lub II stopień z dużą masą guza).

**U chorych w III/IV stopniu zaawansowania** FL można zastosować następujące opcje terapeutyczne:

- ⊗ ACVBP (cyklofosfamid, doksorubicyna, windezyna, bleomycyna, prednizon);
  - ⊗ BEN ± RYT;
  - ⊗ CEOP (cyklofosfamid, etopozyd, winkrystyna, prednizon) ± RYT;
  - ⊗ CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon) ± RYT;
  - ⊗ chlorambucyl ± RYT;
  - ⊗ CHOEP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, prednizon) ± RYT;
  - ⊗ CHOP ± RYT;
  - ⊗ CVP ± RYT;
  - ⊗ cyklofosfamid ± RYT
  - ⊗ DA-EPOCH (etopozyd, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna) ± RYT;
  - ⊗ DEXA-BEAM (deksametazon, karmustynę, etopozyd, cytarabinę, melfalan);
  - ⊗ DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna) ± RYT;
  - ⊗ ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna) ± RYT;
  - ⊗ etopozyd;
  - ⊗ FC ± RYT;
  - ⊗ FCM (fludarabina, cyklofosfamid, mitoksantron) ± RYT;
  - ⊗ fludarabina (FLU) ± RYT;
  - ⊗ FMD (fludarabina, mitoksantron, deksametazon) ± RYT;
  - ⊗ GDC (gemcytabina, deksametazon, karboplatyna) ± RYT;
  - ⊗ GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna) ± RYT;
  - ⊗ GemOX (gemcytabina, oksaliplatyna) ± RYT;
  - ⊗ Hyper-CVAD (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, deksametazon) (cykl 1. i 3.) + MA (metotreksat i cytarabina) (cykl 2. i 4.) ± RYT;
  - ⊗ ICE (etopozyd, karboplatyna, ifosfamid) ± RYT;
-

- 
- ⊗ idelalizyb (kolejny nawrót, podwójna oporność na RYT i leki alkilujące);
  - ⊗ lenalidomid ± RYT;
  - ⊗ MEP (mitomycyna C, etopozyd, cisplatyna);
  - ⊗ MINE (mesna, ifosfamid, etopozyd, mitoksantron) ± RYT;
  - ⊗ obinutuzumab (w tym w skojarzeniu z BEN) – u chorych opornych na RYT i chorych nawrotowych;
  - ⊗ opieka paliatywna i leczenie objawowe – u chorych opornych na 2 ostatnie linie leczenia lub chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego;
  - ⊗ radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetan (zwłaszcza chorzy starsi, z przeciwwskazaniami do chemioterapii);
  - ⊗ RYT w monoterapii.

Rekomendowany jest także udział chorego w badaniu klinicznym.

U chorych wykazujących odpowiedź na leczenie należy zastosować terapię konsolidującą lub podtrzymującą bądź poddać chorego obserwacji. W ramach terapii podtrzymującej remisję w wytycznych wskazano na możliwość zastosowania RYT w monoterapii (375 mg/m<sup>2</sup> co 12 tygodni przez 2 lata). Wytyczne NCCN 2017 zalecają także zastosowanie obinutuzumabu w ramach terapii podtrzymującej u chorych opornych na RYT. Chemioterapia wysokodawkowa i przeszczepienie ASCT (ang. *autologous stem cell transplantation* – autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych) jest zalecane u chorych poniżej 70. r.ż., bez poważnych chorób współistniejących i u których odnotowano odpowiedź na terapię ratującą (1-2 nawroty), z krótkotrwałą pierwszą remisją. W ramach chemioterapii wysokodawkowej przed ASCT można zastosować melfalan w dawce 180 mg/m<sup>2</sup> oraz naświetlanie całego ciała w dawce 5Gy. Przeszczepienie allo-SCT (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych) można wykonać u chorych poniżej 70 r.ż., bez poważnych chorób współistniejących i u których odnotowano odpowiedź na terapię ratującą (3 nawroty), dla których możliwe jest znalezienie odpowiedniego dawcy, chorych o niekorzystnych czynnikach prognostycznych lub z nawrotem po ASCT.

W odnalezionych wytycznych wskazano na możliwość zastosowania RYT u chorych z nawrotem FL lub opornością na leczenie. Należy jednak zauważyć, że w wytycznych AHS 2017 wskazano, że u chorych leczonych RYT, zasadne jest ponowne zastosowanie RYT w

---

---

monoterapii lub w schemacie pod warunkiem, że u chorego osiągnięto  $\geq 6$  miesięcy remisji po wcześniejszym leczeniu RYT, a terapia podtrzymująca z zastosowaniem RYT powinna być stosowana tylko 1 raz w przebiegu choroby. W wytycznych ESMO 2016 także wskazano, że ponowne skojarzenie z RYT można zastosować tylko, jeśli remisja po wcześniejszej terapii RYT wynosiła od powyżej 6 do 12 miesięcy, a ponowne zastosowanie RYT w ramach terapii podtrzymującej prawdopodobnie nie powinno być rozważane u chorych, u których wykazano nawrót choroby po terapii podtrzymującej RYT w I linii. Również wytyczne NELC 2015 zalecają by u chorych, u których odnotowano nawrót choroby w trakcie ostatnich 6 miesięcy od zakończenia leczenia RYT, nie stosować ponownej terapii RYT. Wytyczne SEOM 2015 wskazują, że ponowne zastosowanie chemioterapii stosowanej w ramach I linii jest zasadne w przypadku osiągnięcia długotrwałej remisji. Także wytyczne PTOK 2013 wskazują, że chorzy, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego RYT po leczeniu I linii lub w czasie 6 miesięcy od jego zakończenia, nie odniosą korzyści z kolejnego leczenia podtrzymującego RYT.

Szczegółowy opis wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 9.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chłoniaka grudkowego**

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
AHS 2017	<p>U chorych na FL należy określić stopień patomorfologiczny G1-G2, G3a lub G3b, ponieważ u chorych ze stopniem G3b należy zastosować schemat RYT+CHOP.</p> <p><u>U chorych nowozdiagnozowanych, u których występuje stopień IA lub IIA (bez dużej masy guza) należy zastosować radioterapię miejscowo pierwotnie zmienionych (IFRT), w dawce 24 Gy/12 -30Gy/20 (nawet jeśli u chorego nie występują objawy) lub należy rozważyć obserwację jeśli choroba jest zlokalizowana w klatce piersiowej, jamie brzusznej lub miednicy.</u></p> <p><u>U chorych, u których występuje stopień III/IV, objawy B lub duża masa guza (ang. <i>bulky disease</i>) &gt; 10 cm (I-II stopień), jeśli odnotowano poniższe wskazania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ objawy tj. gorączka, poty nocne, utrata masy ciała, złe samopoczucie, ból, nudności;</li> <li>⊗ istotne powiększenie węzłów chłonnych (zmiana &gt;7 cm, ≥3 zmiany ≥3 cm, postać szybko progresująca);</li> <li>⊗ powiększenie śledziony poniżej brzoju żeberowego lub hipersplenizmem bądź ból;</li> <li>⊗ bliska kompresja narządowa, wodobrzusze, wysięki opłucnowe i osierdziowe;</li> <li>⊗ wtórna cytopenia;</li> <li>⊗ preferencje chorego z uwagi na niepokój i niską jakość życia w przypadku braku leczenia;</li> </ul> <p>zalecane jest zastosowanie <b>terapii systemowej</b>. W przypadku gdy występuje stopień G1,G2 lub G3a należy zastosować <b>bendamustynę w skojarzeniu z RYT</b> przez 6 cykli, a następnie jeśli wystąpi odpowiedź leczenie podtrzymujące RYT przez 2 lata (375 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w pojedynczej dawce co 3 miesiące, łącznie 8 dawek). U chorych uprzednio nieleczonych terapia BEN+RYT jest zalecana w I linii z uwagi na wpływ na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i korzystny profil bezpieczeństwa. Jeśli występuje stopień G3b należy zastosować <b>schemat CHOP</b> w skojarzeniu z RYT. Jeśli zaś występują poważne choroby współistniejące, ograniczające przewidywaną długość życia lub chory nie chce otrzymywać terapii dożylniej, to należy zastosować doustnie <b>chlorambucyl lub fludarabinę</b>.</p> <p>Jeśli wymienione powyżej wskazania nie występują chorego należy poddać <b>obserwacji</b> (ang. <i>watchful waiting</i>) z oceną kliniczną co 3-6 miesięcy.</p> <p><u>Zalecenia terapeutyczne u chorych na FL, u których nastąpił nawrót choroby</u> powinny być zindywidualizowane. Żadna z rekomendacji nie jest odpowiednia dla wszystkich chorych.</p> <p>Przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:</p> <p>a) związane z chorym: wiek, choroby współistniejące, objawy, cele krótko- i długoterminowe, dalsze opcje leczenia, akceptacja stosunku korzyści z terapii do ryzyka, możliwość ponoszenia kosztów w przypadku drogich terapii;</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>b) związane z chorobą: stopień zaawansowania, miejsca zajęte chorobowo, transformacja, poprzednie terapie, czas od zastosowania poprzedniej linii leczenia.</p> <p><b>U chorych można zastosować II linię chemioterapii (BEN, chlorambucyl, CVP, FLU, etopozyd, CEPP, GDP, FMD lub MEP).</b></p> <p><b>Opieka paliatywna i leczenie objawowe</b> (w tym radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych w dawce 4Gy/ 2 frakcje) jest zwykle najlepszą opcją leczenia u chorych opornych na 2 ostatnie linie leczenia, chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego oraz chorych, u których stan sprawności w skali ECOG<sup>6</sup> wynosi 3-4.</p> <p>U chorych poniżej 70 r.ż., bez poważnych chorób współistniejących i u których odnotowano odpowiedź na terapię ratującą należy zastosować <b>chemioterapię wysokodawkową i wykonać przeszczepienie ASCT</b> (1-2 nawroty) lub <b>allo-SCT</b> (3 nawrót).</p> <p><b>U chorych leczonych RYT, rozsądne jest ponowne zastosowanie RYT w monoterapii lub w schemacie o ile u chorego osiągnięto co najmniej 6 miesięcy remisji po wcześniejszym leczeniu RYT. Terapia podtrzymująca z zastosowaniem RYT powinna być stosowana tylko 1 raz w przebiegu choroby (przy pierwszej remisji lub nawrocie).</b></p> <p>U chorych na FL w ramach chemioterapii wysokodawkowej przed ASCT można zastosować melfalan w dawce 180mg/m<sup>2</sup> oraz naświetlanie całego ciała w dawce 5Gy. Allogeniczne przeszczepienie u chorych na FL należy wykonać po ASCT, gdy czas do ostatniej progresji choroby wynosił mniej niż 2 lata.</p>
ESMO 2016	<p>I linia leczenia</p> <p><u>U chorych w stopniu I-II</u>, z małą masą guza (ang. <i>non-bulky</i>) preferowane jest zastosowanie <b>IFRT</b> (24 Gy) – schemat 2 x 2Gy jest raczej stosowany w ramach terapii paliatywnej [II,B]. U niektórych chorych, można zastosować obserwację (ang. <i>watchful waiting</i>) lub monoterapię RYT w celu uniknięcia efektów ubocznych radioterapii.</p> <p>U chorych w stopniu I/II z dużą masą guza, niekorzystnymi klinicznymi lub biologicznymi czynnikami prognostycznymi lub gdy miejscowa radioterapia nie jest wskazana (np. choroba zlokalizowana w płucach, wątroba), zalecane jest podanie <b>terapii systemowej</b> jak w stopniach zaawansowanych [IV,B].</p> <p><u>Terapia indukcyjna u chorych w stopniu III-IV</u>: brak jest terapii pozwalającej na całkowite wyleczenie chorego. Leczenie należy wdrożyć, gdy u chorego występują objawy (w tym objawy typu B), upośledzenie hemotopoezy, duża masa guza, kompresja ważnych narządów, wodobrzusze, wysięk w opłucnej lub szybka progresja chłoniaka [I,A].</p>

<sup>6</sup> ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Cztery prospektywne badania kliniczne oceniające zastosowanie RYT w ramach I linii leczenia, dwa badania oceniające RYT jako terapię ratującą i metaanaliza wskazują, że dodanie RYT do chemioterapii wpływa na zwiększenie odsetka chorych z ogólną odpowiedzią na leczenie i wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>). W celu osiągnięcia u chorego całkowitej remisji i długiego PFS należy zastosować <b>RYT w skojarzeniu z CHOP</b> lub bendamustyną [I,B]. Schemat <b>CVP</b> nie jest tak skuteczny jak CHOP czy BEN w odniesieniu do PFS. Pełne kursy schematów opartych na analogach puryn np. <b>FC lub FM</b> (fludarabina + mitoksantron) nie są zalecane z uwagi na wyższą toksyczność hematologiczną, ale skrócony kurs tych schematów z pełnym kursem terapii RYT może stanowić alternatywną opcję leczenia u chorych starszych (dobra skuteczność, niska toksyczność) [II, B].</p> <p>Jeśli u chorego występuje bardziej agresywna postać chłoniaka (histologiczny stopień G3b lub kliniczne oznaki transformacji), należy zastosować schematy oparte na antracyklinach (RYT+CHOP). Monoterapia przeciwciałami stanowi opcję terapeutyczną u chorych z chorobą o niskim profilu ryzyka lub gdy konwencjonalna chemioterapia jest przeciwwskazana [III,B]. U chorych z pozytywnym wynikiem badań serologicznych w kierunku HBV należy zastosować profilaktycznie leki przeciwwirusowe i regularnie monitorować parametry laboratoryjne pod kątem HBV [I,A].</p> <p><u>Leczenie konsolidujące, podtrzymujące</u></p> <p>Wyniki badań wskazują, że terapia <b>podtrzymująca RYT</b> stosowana przez około 2 lata poprawia PFS [I, B], podczas gdy brak jest różnic w zakresie PFS, gdy terapia podtrzymująca trwa krócej. Konsolidacja z zastosowaniem radioimmunoterapii także wydłuża PFS po chemioterapii, ale skuteczność tej terapii nie różni się od podtrzymania z zastosowaniem RYT stosowanego przez 2 lata [II,B]. Konsolidacja mieloablacyjna po której stosowane jest ASCT wydłuża PFS po chemioterapii, ale korzyść z tej terapii po indukcji z zastosowaniem RYT jest niewielka i nie ma wpływu na przeżycie całkowite. Dlatego też ten rodzaj terapii nie jest rekomendowany jako I linia u chorych wykazujących odpowiedź na leczenie.</p> <p><u>Nawrót choroby</u></p> <p>Silnie rekomenduje się wykonanie ponownej biopsji w celu wykluczenia transformacji chłoniaka w postać agresywną. Przy pierwszym nawrocie akceptowalnym podejściem jest obserwacja u chorych bezobjawowych z małą masą guza.</p> <p>Wybór terapii ratującej zależy od skuteczności wcześniejszego leczenia. <u>Przy wczesnym nawrocie choroby (&lt;12-24 mies.)</u>, należy wybrać schemat niepowodujący oporności krzyżowej np. <b>BEN po CHOP</b> i odwrotnie. Można również zastosować terapie oparte na <b>FLU</b>, solach platyny, lekach alkilujących. Skojarzenie z RYT można zastosować tylko jeśli remisja po wcześniejszej terapii RYT wynosiła od powyżej 6 do 12 miesięcy (IV,B). <b>Obinutuzumab</b> może być stosowany u chorych opornych na RYT (zalecenie w oparciu o poprawę PFS w porównaniu do BEN w monoterapii) [I,B].</p> <p>U chorych objawowych z małą masą guza można zastosować <b>RYT w monoterapii</b>.</p> <p>U starszych chorych, u których choroby współistniejące wykluczają zastosowanie chemioterapii można zastosować <b>radioimmunoterapię</b> (90Y-brytymomab tiuksetan) [IV, B].</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Zastosowanie <b>RYT w ramach terapii podtrzymującej</b> przez okres do 2 lat wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa oraz znacznie wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego u chorych nawrotowych, nawet po terapii indukcyjnej z zastosowaniem przeciwciał u chorych, którzy nie byli leczeni przeciwciałami w I linii [I, A].</p> <p><b>Ponowne zastosowanie RYT w ramach terapii podtrzymującej prawdopodobnie nie powinno być rozważane u chorych, u których wykazano nawrót choroby po terapii podtrzymującej RYT w I linii [IV, D].</b></p> <p><b>Wysokodawkowa chemioterapia z ASCT</b> wydłuża czas przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego i powinna być rozpatrzona zwłaszcza u chorych z krótkotrwałą pierwszą remisją (&lt;2-3 lata) po terapii RYT w schemacie (konieczne jest ponowne określenie roli RYT w terapii) [I, B]. Kolejna terapia podtrzymująca z zastosowaniem RYT może spowodować pewną poprawę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby [II, B].</p> <p>W późniejszych nawrotach, monoterapia jest zalecana w terapii paliatywnej [II, B]. <b>Idelalizyb</b> otrzymał wskazanie u chorych na FL wykazujących podwójną oporność. Przed wdrożeniem tej terapii należy zastosować premedykację (kotrymoksazol).</p> <p>U wybranych młodych chorych z kolejnymi nawrotami, o niekorzystnych czynnikach prognostycznych lub z nawrotem po ASCT, szczególnie u chorych z wczesnym nawrotem i opornych, można rozważyć <b>allo-SCT</b> (najlepiej ze zredukowanym kondycjonowaniem) [IV, B].</p> <p><b>Zalecane postępowanie</b></p> <p><u>I/II stopień zaawansowania, małe obciążenie nowotworem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I linia: IFRT 24 Gy, u wybranych chorych obserwacja (ang. <i>watchful waiting</i>) lub RYT w monoterapii;</li> <li>⊗ nawrót/progresja: RYT w monoterapii, w wybranych przypadkach radioterapia paliatywna;</li> <li>⊗ kolejny nawrót lub progresja: obserwacja, RYT w monoterapii, w wybranych przypadkach radioterapia paliatywna.</li> </ul> <p><u>III/IV stopień zaawansowania, małe obciążenie nowotworem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I linia: obserwacja (ang. <i>watchful waiting</i>) lub RYT w monoterapii;</li> <li>⊗ nawrót/progresja: obserwacja, chemoimmunoterapia, w wybranych przypadkach RYT w monoterapii;</li> <li>⊗ kolejny nawrót lub progresja: obserwacja, RYT w monoterapii, chemoimmunoterapia (długi okres remisji), idelalizyb (podwójna oporność).</li> </ul> <p><u>III/IV stopień zaawansowania, duże obciążenie nowotworem i wiek &lt;65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I linia: chemoimmunoterapia (RYT+BEN, RYT+CHOP, RYT+CVP), w wybranych przypadkach RYT w monoterapii;</li> <li>⊗ odpowiedź po I linii: RYT w podtrzymaniu (co 2 miesiące przez 2 lata);</li> </ul>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nawrót/progresja: zależy od schematu w I linii i czasu trwania remisji: chemoimmunoterapia +RYT w podtrzymaniu, radioimmunoterapia, a przy wczesnym nawrocie ASCT + konsolidacja wysokodawkowa;</li> <li>⊗ kolejny nawrót/progresja: zależy od wcześniejszych schematów i czasu trwania remisji: chemoimmunoterapia (gdy długa poprzednia remisja) + RYT w podtrzymaniu (jeśli nie stosowano uprzednio), przy wczesnym nawrocie należy rozważyć ASCT + konsolidacja wysokodawkowa, radioimmunoterapia lub RYT monoterapia, idelalizyb (podwójna oporność), w wybranych przypadkach allogeniczne przeszczepienie.</li> </ul> <p><u>III/IV stopień zaawansowania, duże obciążenie nowotworem i wiek &gt;65 r.ż.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I linia: chemoimmunoterapia (RYT+BEN, RYT+CHOP, RYT+CVP) lub krótki kurs chemoimmunoterapii, w wybranych przypadkach RYT w monoterapii lub RYT+chlorambucyl;</li> <li>⊗ odpowiedź po I linii: RYT w podtrzymaniu (co 2 miesiące przez 2 lata);</li> <li>⊗ nawrót/progresja: zależy od schematu w I linii i czasu trwania remisji: chemoimmunoterapia +RYT w podtrzymaniu, radioimmunoterapia;</li> <li>⊗ kolejny nawrót/progresja: zależy od wcześniejszych schematów i czasu trwania remisji: chemoimmunoterapia (gdy długa poprzednia remisja) + RYT w podtrzymaniu (jeśli nie stosowano uprzednio), radioimmunoterapia lub RYT monoterapia, idelalizyb (podwójna oporność).</li> </ul>
NCCN 2017	<p><u>Chorzy na FL (stopień patomorfologiczny G1-G2). Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A o ile nie wskazano inaczej.</u></p> <p><b>Stopień zaawansowania FL I,II</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) <b>IFRT</b> (mała masa guza) → odpowiedź całkowita lub częściowa → obserwacja kliniczna (badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez 5 lat, TK co 6 mies. przez 2 lata) → progresja lub brak odpowiedzi → postępowanie jak w III/IV stopniu;</li> <li>b) <b>immunoterapia ± chemioterapia</b> (duża masa guza) → odpowiedź → obserwacja kliniczna (badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez 5 lat, TK co 6 mies. przez 2 lata), brak odpowiedzi lub progresja → postępowanie jak w punkcie a);</li> <li>c) <b>immunoterapia ± chemioterapia+ IFRT</b> (duża masa guza) (kategoria 2B) → odpowiedź całkowita lub częściowa obserwacja kliniczna (badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez 5 lat, TK co 6 mies. przez 2 lata), brak odpowiedzi lub progresja choroby → postępowanie jak w III/IV stopniu;</li> <li>d) w wybranych przypadkach <b>obserwacja</b> (gdy potencjalne zagrożenia związane z toksycznością leczenia przewyższają ewentualne korzyści).</li> </ol> <p><b>Stopień zaawansowania III/IV lub II (duża masa guza ang. <i>bulky disease</i>)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) brak wskazań do rozpoczęcia leczenia tj. kandydat do badania klinicznego, obecne objawy, zagrożone funkcjonowanie ważnych narządów, wtórna cytopenia, duża masa guza, szybka progresja → <b>obserwacja</b> (kategoria 1) (badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez 5 lat, TK co 6 mies. przez 2 lata) → progresja choroby → ponowna weryfikacja obecności wskazań do rozpoczęcia leczenia</li> </ol>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>b) <u>obecność wskazań do wdrożenia leczenia</u> (kandydat do badania klinicznego, obecne objawy, zagrożone funkcjonowanie ważnych narządów, wtórna cytopenia, duża masa guza, szybka progresja):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ I linia: <b>BEN+RYT</b> (kategoria 1); <b>OBI+BEN, RYT+CHOP</b> (kategoria 1); <b>OBI+CHOP, RYT+CVP</b> (kategoria 1); <b>OBI+CVP, RYT</b> w monoterapii (375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień 4 dawki) (małe obciążenie nowotworem); lenalidomid + RYT (kategoria 2B);</li> <li>⊗ I linia (osoby starsze lub zniedołężniałe, gdy żadna z terapii wymienionych powyżej w opinii lekarza prowadzącego nie będzie tolerowana): <b>RYT w monoterapii</b> (375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień, 4 dawki); leki alkukujące np. chlorambucyl, cyklofosfamid ± RYT; radioimmunoterapia (kategoria 2B);</li> <li>⊗ I linia <b>terapia konsolidacyjna/ podtrzymująca: RYT w ramach terapii podtrzymującej</b> 375 mg/m<sup>2</sup> 1 dawka co 8 tygodni (12 dawek) u chorych z dużym obciążeniem nowotworem (kategoria 1); <b>OBI (1000 mg co 8 tygodni, 12 dawek)</b>, konsolidacja RYT w monoterapii w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> 1 dawka co 8 tygodni (4 dawki) u chorych stosujących początkowo terapię RYT; radioimmunoterapia (po indukcji chemioterapią lub chemioimmunoterapią) (kategoria 2B);</li> <li>⊗ II i kolejna linia leczenia: <b>OBI+BEN</b> (kategoria 2A), <b>chemoimmunoterapia, RYT w monoterapii, lenalidomid ± RYT, radioimmunoterapia</b> (kategoria 1), <b>idelalizyb</b> (oporność na RYT i lek alkilujący), <b>fludarabina + RYT, FMD + RYT, DHAP ± RYT, ESHAP ± RYT, GDP ± RYT, GemOx ± RYT, MINE ± RYT, ICE ± RYT, BEN ± RYT, CEPP ± RYT, CEOP ± RYT, DA-EPOCH ± RYT,</b></li> <li>⊗ <b>II linia terapii konsolidacyjna lub podtrzymującej: RYT</b> w ramach terapii podtrzymującej (375 mg/m<sup>2</sup> co 12 tygodni przez 2 lata) (kategoria 1); terapia wysokodawkowa z ASCT; <b>allo-SCT</b> u wybranych chorych; <b>obinutuzumab</b> w ramach terapii podtrzymującej u chorych opornych na RYT (1g co 8 tygodni, łącznie 12 dawek);</li> <li>⊗ lokalnie duża masa guza lub lokalnie objawowa choroba – IFRT w dawce 4-30 Gy ± dodatkowa terapia systemowa;</li> <li>⊗ <b>udział w badaniu klinicznym.</b></li> </ul> <p>Po zastosowaniu terapii należy u chorych ocenić odpowiedź na leczenie na podstawie badania TK. W przypadku odpowiedzi na leczenie należy zastosować terapię konsolidującą lub podtrzymującą bądź zastosować obserwację. Chorych należy monitorować (badania laboratoryjne co 3-6 mies. przez 5 lat, TK co 6 mies. przez 2 lata). W przypadku braku odpowiedzi lub progresji choroby należy ponownie ocenić obecność wskazań do rozpoczęcia leczenia i w przypadku braku wskazań obserwować chorego, a w przypadku obecności wskazań należy wdrożyć II lub kolejną linię leczenia, rozważyć udział w badaniu klinicznym lub miejscową radioterapię.</p>
<p>NICE 2016, NICE 2016a</p>	<p><u>U chorych stopniu zaawansowania IIA należy w ramach I linii leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zaoferować <b>miejscową radioterapię</b> u chorych z chorobą zlokalizowaną miejscowo;</li> <li>⊗ rozważyć <b>obserwację (watch and wait)</b> u chorych bezobjawowych, u których radioterapia nie jest wskazana;</li> <li>⊗ u chorych objawowych należy rozważyć te same opcje terapeutyczne jak u chorych w stopniu III/IV zaawansowania choroby.</li> </ul> <p>U chorych w zaawansowanym stopniu choroby (III, IV), bezobjawowych należy zastosować terapię indukcyjną RYT.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p><u>U chorych w stopniu III, IV z objawami, uprzednio nieleczonych należy zastosować RYT w skojarzeniu z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>CVP;</b></li> <li>⊗ <b>CHOP;</b></li> <li>⊗ <b>MCP</b> (mitoksantron, chlorambucyl, prednizolon);</li> <li>⊗ <b>CHVPi</b> (cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd, prednizolon, interferon-alfa);</li> <li>⊗ <b>chlorambucyl.</b></li> </ul> <p>U chorych wykazujących odpowiedź na pierwszą linię leczenia z zastosowaniem RYT należy zastosować terapię podtrzymującą RYT.</p> <p><u>Chorzy w zaawansowanym stopniu choroby, nawrotowi lub oporni na leczenie:</u></p> <p>Chorzy na chłoniaka grudkowego w III lub IV stopniu zaawansowania (terapię opcjonalne):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>RYT w schemacie</b> – <u>terapia indukująca</u> remisję u chorych nawrotowych;</li> <li>⊗ <b>RYT w monoterapii</b> – <u>terapia podtrzymująca</u> u chorych nawrotowych (po uprzedniej terapii indukującej remisję z lub bez zastosowania RYT) oraz terapia chorych nawrotowych lub opornych w przypadku oporności lub braku tolerancji na zastosowane dotychczas schematy chemioterapii.</li> </ul> <p>W drugiej i kolejnych remisjach FL (całkowitych lub częściowych) u chorych, którzy nie mieli jeszcze przeszczepienia i nie mają przeciwskażeń do przeszczepu, rekomendowana jest <b>terapia konsolidacyjna z ASCT</b>.</p> <p>W drugiej i kolejnych remisjach FL (całkowitych lub częściowych) u chorych bez przeciwskażeń do przeszczepienia, dla których możliwe jest znalezienie odpowiedniego dawcy, oraz u których ASCT nie zakończył się remisją lub nie może być przeprowadzony, rekomendowana jest <b>terapia konsolidacyjna z allo-SCT</b>.</p>
NELC 2015	<p><u>I stopień zaawansowania choroby</u> – dotyczy około 10% chorych na FL. Należy zastosować <b>miejscową radioterapię</b>. Strategia obserwacji ang. <i>watch and wait</i> jest akceptowalna, ale nie stanowi podejścia standardowego.</p> <p>II-IV stopień zaawansowania choroby – u chorych bez objawów i bez wskazań do rozpoczęcia terapii można zastosować obserwację.</p> <p><u>II-IV stopień zaawansowania choroby – chorzy objawowi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ udział w badaniach klinicznych;</li> <li>⊗ <b>BEN+RYT (rekomendowane);</b></li> <li>⊗ <b>RYT+CVP;</b></li> <li>⊗ <b>RYT+CHOP</b> (terapia o wyższej toksyczności, zalecana u chorych z klinicznie agresywną postacią chłoniaka lub wymagających szybkiej odpowiedzi na leczenie);</li> <li>⊗ <b>chlorambucyl ± RYT</b> (chlorambucyl w monoterapii może być stosowany u chorych, którzy nie chcą stosować leków dożylnie);</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>⊗ <b>RYT w monoterapii</b> (u chorych, którzy nie chcą stosować chemioterapii).</p> <p>U chorych, którzy odpowiedzi na I linię leczenia z zastosowaniem RYT należy zastosować RYT w ramach terapii podtrzymującej (375 mg/m<sup>2</sup> co 8 tygodni przez 2 lata).</p> <p><u>Chorzy z nawrotem choroby</u> – należy powtórnie wykonać biopsję w celu wykluczenia transformacji chłoniaka. U chorych nawrotowych należy dążyć do uzyskania drugiej remisji i (w przypadku braku przeciwwskazań) zastosować <b>terapię konsolidacyjną z ASCT lub allo-SCT</b> (należy wziąć pod uwagę długość pierwszej remisji).</p> <p>Leki możliwe do zastosowania w II i kolejnych liniach leczenia u <u>chorych nawrotowych</u> zależą będą od poprzednio zastosowanych terapii, należy jednak unikać terapii, które były zastosowane uprzednio. Zalecane terapie to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>BEN + RYT;</b></li> <li>⊗ <b>RYT + CVP;</b></li> <li>⊗ <b>RYT + CHOP;</b></li> <li>⊗ <b>FMD (opcjonalnie);</b></li> <li>⊗ <b>FC (opcjonalnie);</b></li> <li>⊗ <b>RYT + ICE (opcjonalnie);</b></li> <li>⊗ <b>RYT + ESHAP (opcjonalnie);</b></li> <li>⊗ <b>RYT + DHAP (opcjonalnie).</b></li> <li>⊗ <b>RYT + chlorambucyl;</b></li> <li>⊗ <b>radioterapia paliatywna;</b></li> <li>⊗ <b>idelalizyb (chorzy oporni na RYT i leki alkilujące);</b></li> <li>⊗ <b>radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetan (dorośli chorzy z nawrotem po leczeniu RYT lub chorzy na oporną na leczenie CD20+ postacią chłoniaka grudkowego) (zwłaszcza chorzy starsi, z przeciwwskazaniami do chemioterapii, małym ryzykiem lub małą masą guza gdy celem leczenia jest kontrola objawów i utrzymanie jakości życia);</b></li> </ul> <p><b>U chorych, u których odnotowano nawrót choroby w trakcie ostatnich 6 miesięcy od zakończenia leczenia RYT, nie zaleca się ponownej terapii RYT.</b></p> <p>Chorzy, którzy uzyskali ≥2 remisje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w drugiej i kolejnych remisjach FL u młodych chorych należy rozważyć <b>ASCT lub allo-SCT</b> ze względu na możliwość wydłużenia czasu do wystąpienia progresji i czasu przeżycia całkowitego;</li> <li>⊗ u chorych do 60-65 r.ż. można zastosować przeszczepienie allogeniczne (po kondycjonowaniu o niskiej intensywności) od rodzeństwa lub od dawców dopasowanych niespokrewnionych;</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ u chorych nawrotowych po uprzedniej terapii indukującej remisję z lub bez zastosowania RYT rekomendowana jest <u>terapia podtrzymująca</u> z zastosowaniem RYT (co 3 miesiące, do 2 lat).</li> </ul>
SEOM 2015	<p><u>I linia leczenia</u> – wybór terapii zależy od zasięgu choroby, obciążenia nowotworem, objawów, stanu sprawności chorego oraz także od decyzji chorego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ <u>Chorzy w I/II stopniu zaawansowania</u> Jedynie 15-25% chorych diagnozowanych jest w I/II stopniu zaawansowania choroby z małą masą guza. U chorych bezobjawowych należy zastosować obserwację [IV,B]. U chorych objawowych <b>IFRT</b> (24-36 Gy) jest rekomendowaną opcją leczenia (odpowiedź na leczenie do 97% chorych, długoterminowa kontrola choroby) [II,B]. Dodatkowe zastosowanie chemioterapii nie wykazało dalszych korzyści, a terapia anti-CD20 nie została dokładnie przebadana u chorych z małym stopniem zaawansowania choroby [IV,C]. <b>Obserwacja lub monoterapia RYT</b> może stanowić opcję leczenia pozwalającą na uniknięcie niekorzystnych skutków ubocznych radioterapii u chorych u których zagrożenia przeważają korzyści [IV,B]. W przypadkach dużego obciążenia nowotworem można przed radioterapią zastosować chemoimmunoterapię jak w przypadkach choroby zaawansowanej [IV,B].</li> <li>☉ <u>Chorzy w III/IV stopniu zaawansowania lub chorzy w II stopniu zaawansowania z dużą masą guza</u> bądź chorobą zlokalizowaną w jamie brzusznej Celem leczenia jest osiągnięcie najlepszej odpowiedzi na leczenie i wydłużenie PFS, oraz jeśli to możliwe przeżycia całkowitego. Decyzja odnośnie rozpoczęcia terapii i wyboru schematu leczenia powinna być zindywidualizowana i oparta na objawach chorego, obciążeniu chorobą, upośledzeniu hematopoezy, transformacji histologicznej i obecności chorób współistniejących. Dobór II linii leczenia zależy od skuteczności terapii stosowanej uprzednio, czasu do wystąpienia nawrotu choroby, wieku chorego oraz oceny histologicznej w czasie nawrotu. U chorych bezobjawowych można zastosować strategię <b>obserwacji</b> (ang. <i>wait and see</i>) [I,A]. U chorych, u których występują wskazania do rozpoczęcia leczenia (zagrożenie życia, zagrożenie upośledzenia czynności narządów, wtórna cytopenia, objawy choroby, duża masa guza, preferencje chorego, stała progresja choroby) należy zastosować terapię systemową i jeśli nie występują przeciwwskazania należy wdrożyć RYT. W ramach I linii leczenia należy także rozważyć <b>udział chorego w badaniu klinicznym</b>. W ramach intensywnie działającej terapii rekomendowane jest zastosowanie schematów <b>RYT+CHOP</b>, <b>RYT+CVP</b>, <b>RYT+BEN</b> [I,B]. Wyniki badań wskazują, że dodanie RYT do konwencjonalnej chemioterapii poprawia PFS i odpowiedź na leczenie [I, A]. Na świecie najczęściej stosuje się schemat RYT+CHOP [I,B]. Zastosowanie <b>fludarabiny</b> zmniejsza się z uwagi na toksyczność tej terapii. W ramach I linii leczenia u chorych o mniejszym ryzyku można także zastosować <b>RYT w monoterapii</b>, <b>RYT ± chlorambucyl</b>, <b>RYT ± cyklofosfamid oraz ibrytumomab tiuksetan</b> [III,B]. Zalecane jest zastosowanie terapii podtrzymującej RYT. Wyniki badań wskazują, że terapia podtrzymująca RYT wydłuża PFS ale nie wpływa na wydłużenie przeżycia</li> </ul>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>całkowitego [I, B]. Wyniki metaanalizy wskazują, że na możliwość zastosowania interferonu w ramach terapii podtrzymującej [II,B], ale z uwagi na profil bezpieczeństwa bardziej preferowane jest zastosowane RYT [III,B]. <b>Radioimmunoterapia</b> w ramach leczenia konsolidacyjnego wydłuża PFS i może stanowić opcję dla chorych u których standardowa chemioterapia nie jest tolerowana (np. osoby starsze) lub u chorych z podwyższonym ryzykiem, u których osiągnięto odpowiedź po terapii indukcyjnej [II,B].</p> <p>Wysokodawkowa chemioterapia z ASCT nie jest zalecana jako I linia leczenia i powinna być stosowana jedynie w ramach badań klinicznych [I, D].</p> <p>U chorych przez rozpoczęciem II linii leczenia należy powtórnie wykonać biopsję w celu wykluczenia transformacji chłoniaka w postać agresywną. Dobór II linii leczenia zależy od skuteczności poprzedniej terapii, czasu do wystąpienia nawrotu choroby, wieku chorego oraz wyników badań histologicznych.</p> <p><b>W ramach II linii leczenia</b> u chorych opornych na I linię terapii lub u chorych z nawrotem choroby można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>chemoimmunoterapię;</b></li> <li>⊗ <b>radioimmunoterapię;</b></li> <li>⊗ <b>miejscową radioterapię paliatywną;</b></li> <li>⊗ <b>miejscowe leczenie objawowe;</b></li> <li>⊗ <b>obserwację (ang. <i>watch and wait</i>);</b></li> <li>⊗ <b>udział w badaniu klinicznym.</b></li> </ul> <p>Następnie u chorych można wdrożyć terapię <b>podtrzymującą z zastosowaniem RYT</b>.</p> <p><b>Ponowne zastosowanie chemioterapii stosowanej w ramach I linii jest zasadne w przypadku osiągnięcia długotrwałej remisji.</b> W ramach chemoimmunoterapii rekomendowane jest podanie schematu który nie wywoła oporności krzyżowej np. BEN po CHOP [I,B]. <b>RYT może zostać zastosowany w skojarzeniu z chemioterapią w ramach II linii leczenia jeśli przy pierwszym zastosowaniu RYT osiągnięto długotrwałą remisję [I,A].</b></p> <p><b>Radioimmunoterapia</b> wykazuje skuteczność w II linii leczenia nawet u chorych, u których wystąpił nawrót po terapii zawierającej RYT [I,B].</p> <p><b>Wysokodawkowa chemoradioterapia z ASCT</b> jest skuteczna w leczeniu nawrotów FL, chociaż rola przeszczepienia powinna być ponownie zdefiniowana po wprowadzeniu RYT.</p> <p><b>Allogeniczne przeszczepienie</b> komórek macierzystych może wywołać długotrwałą remisję, ale towarzysząca leczeniu śmiertelność jest wysoka, dlatego też allo-SCT powinno być stosowane u chorych młodych i zmotywowanych, dla których występuje odpowiedni dawca.</p> <p>Rekomendowany jest udział chorego w <b>badaniu klinicznym</b>.</p> <p>U chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego badane są nowe obiecujące leki np. obinutuzumab, epratuzumab, idelalizyb.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
<p>LRF 2013</p>	<p>Zastosowanie kolejnej linii leczenia zależy od czasu trwania remisji i występujących objawów.</p> <p>U chorych nawrotowych lub opornych w II linii leczenia można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>RYT+ CHOP;</b></li> <li>⊗ <b>RYT + CVP;</b></li> <li>⊗ <b>BEN ± RYT;</b></li> <li>⊗ <b>radioimmunoterapia (131I-tositumomab lub 90Y- ibrytumomab tiuksetan) ± chemioterapia;</b></li> <li>⊗ u niektórych chorych: <b>wysokodawkowa chemioterapia + ASCT lub allo-SCT.</b></li> </ul> <p>Możliwy jest udział chorych w badaniach klinicznych leków stosowanych w monoterapii/ w schematach.</p> <p>W ramach badań klinicznych oceniane są: bortezomib, ewerolimus, idelalizyb, ibrutynib, lenalidomid, ofatumumab, panobinostat.</p>
<p>NOSCAN 2016</p>	<p><b>I linia leczenia</b></p> <p><u>Chorzy w I lub II stopniu zaawansowania choroby gdy węzły przylegają do siebie</u> – należy zastosować IFRT.</p> <p>Chorzy w II-IV stopniu zaawansowania choroby, bezobjawowi – obserwacja.</p> <p>Chorzy w II-IV stopniu zaawansowania choroby, objawowi :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ udział chorego w <b>badaniu klinicznym</b> (silna rekomendacja);</li> <li>⊗ <b>RYT + chemioterapia: RYT+CVP</b> (8 cykli u chorych wykazujących odpowiedź); <b>RYT+CHOP</b> (szybsza redukcja obciążenia chorobą niż w przypadku schematu CVP, RYT+CHOP powinien być zastosowany u chorych z niekorzystnym wskaźnikiem FLIPI, istotnymi klinicznie objawami typu B, wodonerczem, niedrożnością dróg żółciowych, objawowym wysiękiem opłucnowym, niedrożnością naczyń, uciskiem rdzenia kręgowego powodującym upośledzenie funkcji neurologicznych); <b>chlorambucyl + deksametazon</b> (podanie doustne u chorych zbyt osłabionych by można było zastosować terapię RYT lub u chorych u których nie można zastosować podania dożylnego).</li> <li>⊗ u chorych odpowiadających na terapię indukcyjną z zastosowaniem RYT należy zastosować <b>RYT w ramach terapii podtrzymującej.</b></li> </ul> <p><b>II linia leczenia</b></p> <p>Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu terapii należy ponownie wykonać biopsję i ocenić stopień zaawansowania choroby.</p> <p>U chorych ze zlokalizowanym, objawowym nawrotem można zastosować radioterapię ograniczoną do miejsc pierwotnie zajętych.</p> <p>U chorych bezobjawowych w stadium zaawansowanym choroby można wdrożyć obserwację.</p> <p><u>Chorzy objawowi, w stadium zaawansowanym choroby:</u></p> <p>zastosowanie kolejnej linii leczenia zależy od wcześniejszej terapii i czasu trwania remisji:</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>a) gdy chorzy byli <b>uprzednio leczeni wyłącznie za pomocą radioterapii</b>, w kolejnej linii leczenia można u nich zastosować odpowiednią terapię stosowaną także w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>radioterapia ograniczoną do miejsc pierwotnie zajętych;</b></li> <li>⊗ <b>obserwacja;</b></li> <li>⊗ <b>RYT + chemioterapia (RYT+CVP, RYT+CHOP, chlorambucyl + deksametazon, terapia podtrzymująca RYT).</b></li> </ul> <p>b) gdy chorzy byli <b>uprzednio leczeni za pomocą chemioterapii</b>, w kolejnej linii leczenia można u nich zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>RYT+CVP</b> (gdy wcześniej stosowano chlorambucyl + deksametazon lub inny schemat bez RYT; RYT+CVP można również zastosować, gdy wcześniej chorego leczono RYT+CVP i uzyskano remisję &gt;2 lat);</li> <li>⊗ <b>RYT+CHOP</b> (gdy wcześniej stosowano RYT+CVP i uzyskano remisję &gt;6 mies., ale &lt;2 lat);</li> <li>⊗ <b>ASCT</b> (gdy wcześniej stosowano RYT+CHOP);</li> <li>⊗ <b>RYT+FC</b> (gdy wcześniej stosowano RYT+CHOP &gt;6 mies., ale &lt;2 lat i chory nie może być leczony za pomocą przeszczepienia).</li> </ul> <p>U chorych uprzednio leczonych RYT + chemioterapią, w przypadku gdy powyżej zastosowane schematy terapeutyczne doprowadziły do uzyskania odpowiedzi na leczenie należy rozważyć terapię podtrzymującą RYT jako terapię II linii.</p> <p>U chorych z długotrwałą remisją (&gt;5 lat) po uprzednim leczeniu RYT + chemioterapią (w tym w I linii jako leczenie podtrzymujące) należy rozważyć zastosowanie RYT jako terapii podtrzymującej, po uzyskaniu odpowiedzi na RYT + chemioterapię.</p> <p><u>Chorzy z opornością na RYT (czas trwania odpowiedzi na RYT&lt;6 mies. lub nawrót w czasie leczenia podtrzymującego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>obserwacja</b> (chorzy bezobjawowi);</li> <li>⊗ <b>radioterapia</b> ograniczona do miejsc pierwotnie zajętych (chorzy ze zlokalizowanych, objawowym nawrotem);</li> <li>⊗ <b>udział w badaniu klinicznym;</b></li> <li>⊗ <b>CHOP</b> (gdy wcześniej zastosowano RYT+CVP);</li> <li>⊗ <b>FC</b> (gdy wcześniej zastosowano RYT+CVP lub RYT+CHOP i gdy u chorego nie można przeprowadzić przeszczepienia);</li> <li>⊗ <b>ASCT</b> (gdy wcześniej zastosowano RYT+CVP lub RYT+CHOP);</li> <li>⊗ <b>allo-SCT</b> (gdy wcześniej zastosowano RYT+CVP lub RYT+CHOP).</li> <li>⊗ <b>CEPP</b> (gdy wcześniej zastosowano RYT+CHOP i gdy u chorego nie można przeprowadzić przeszczepienia).</li> </ul> <p>Wybór ponownej terapii indukującej powinien zależeć od uprzedniego leczenia, jednak zastosowanie RYT nie jest wskazane.</p> <p><b>III linia leczenia</b></p> <p>Zastosowanie kolejnej linii leczenia zależy od wcześniejszej terapii, czasu trwania choroby i remisji, obecnego stadium choroby oraz oceny histologicznej.</p>



Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>Brakuje dowodów uzasadniających zastosowanie kolejnej terapii podtrzymującej RYT.</p> <p><b>Allo-SCT</b> należy rozważyć u chorych kwalifikujących się do ASCT po nieudanej mobilizacji, u chorych z nawrotem po ASCT oraz jako alternatywę dla ASCT u wybranych chorych z odpowiedzią trwającą &lt;6 mies. po zastosowaniu terapii indukującej (też ponownej terapii indukującej) RYT+CHOP.</p>
PTOK 2013	<p>Strategia terapeutyczna u chorych na FL zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka oraz od stopnia zaawansowania klinicznego według skali Ann Arbor.</p> <p><b>U chorych na FL w stopniu I i II z małą masą guza</b> należy podjąć próbę radykalnej terapii, mimo że nie mają oni klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Uważa się, że w przypadku zlokalizowanego FL, w przeciwieństwie do stadiów zaawansowanych, jest szansa na całkowite wyleczenie. Postępowaniem rekomendowanym przez większość badaczy, jest radykalna <b>radioterapia obszarów pierwotnie zajętych</b> w dawce 24–30 Gy. Należy jednak podkreślić, że aby mieć pewność, iż u chorego nie są zajęte inne obszary węzłowe lub pozawęzłowe, trzeba przeprowadzić dokładną diagnostykę.</p> <p>W sytuacji kiedy toksyczność radioterapii będzie przewyższała potencjalne korzyści, zaleca się <b>jedynie obserwację</b>. Alternatywną opcją wobec IFRT jest <b>immunochemioterapia ± IFRT</b>. Chorzy, którzy uzyskają całkowitą odpowiedź lub częściową, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania TK powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne. Chorzy, którzy nie odpowiedzą na leczenie, powinni być poddani takiej terapii jak chorzy z zaawansowanym FL.</p> <p><b>Chorzy z zaawansowanym FL (stadium II z dużą masą guza oraz III–IV wg Ann Arbor)</b> powinni być leczeni wówczas, gdy spełnione są kryteria GELF lub BNL. W decyzji o leczeniu należy brać pod uwagę preferencje chorego, ale jeśli zdecydowanie chce on być leczony przy braku wskazań do takiego postępowania, należy raczej kierować takiego chorego <b>do badań klinicznych</b> przeznaczonych dla chorych z tej grupy.</p> <p><b>Rekomendowanym leczeniem pierwszej linii jest immunochemioterapia według schematu RYT+CHOP</b> lub RYT+CVP. W ostatnich latach wykazano, że schemat RYT+BEN jest mniej toksyczny i daje dłuższy PFS w porównaniu z RYT+CHOP, ale odsetki przeżycia całkowitego są porównywalne.</p> <p>Alternatywę stanowią schematy oparte na rytuksymabie i analogach puryn, takie jak RYT+FM, RYT-FLU, RYT+FC czy RYT-CCdA. Jednak z uwagi na trudności z uzyskaniem odpowiedniej liczby komórek w trakcie mobilizacji schematy te nie powinny być stosowane u młodych chorych, którzy są potencjalnymi kandydatami do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (ASCT). Leczenie analogami puryn należy zarezerwować dla tych chorych na FL, u których procedura ASCT nie będzie w przyszłości brana pod uwagę. Liczba cykli powinna mieścić się w zakresie 4–8, ale wynosić nie więcej niż 2 cykle po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować <b>paliatywnie IFRT</b> w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi preferowanym sposobem leczenia jest <b>monoterapia rytuksymabem</b>. Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub leukeranem z rytuksymabem lub bez. Należy pamiętać, że przed zastosowaniem</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>immunochemioterapii trzeba ocenić u chorego status zakażenia HBV. U chorych z pozytywnymi wynikami należy włączyć profilaktykę przeciwwirusową oraz rutynowo monitorować stan wirerii.</p> <p><b>Leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi całkowitej lub częściowej</b></p> <p>Wyniki badań wskazują, że zastosowanie <b>leczenia podtrzymującego rytuksymabem</b> w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym co 2 miesiące przez 2 lata wpływa na wydłużenie PFS i czasu do kolejnego leczenia cytostatycznego u chorych, którzy uzyskali odpowiedź po immunochemioterapii pierwszej linii, w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Chorzy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące, powinni być oceniani (badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne) co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat, a następnie co rok lub kiedy są kliniczne wskazania. Badania TK powinny być wykonywane nie częściej niż co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata od zakończenia leczenia, a następnie nie częściej niż co rok lub kiedy są wskazania kliniczne.</p> <p><b>Leczenie nawrotu lub progresji</b></p> <p>Wskazania do leczenia nawrotu lub progresji FL są takie same jak do leczenia pierwszej linii i opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL. Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, szczególnie, jeśli obserwuje się podwyższone stężenie LDH, nieproporcjonalne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka i objawy ogólne.</p> <p>U chorych na chłoniaka grudkowego w stadium II z dużą masą guza (ang. <i>bulky tumor</i>) oraz u chorych w III–IV stopniu zaawansowania choroby według Ann Arbor, w przypadku braku odpowiedzi na terapię I linii (m.in. schematy zawierające RYT), progresji lub w przypadku nawrotu choroby można zastosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>schematy immunochemioterapii jak w pierwszej linii leczenia</b> (RYT+CHOP, RYT+CVP, RYT+BEN, alternatywnie: RYT+FLU, RYT-FC);</li> <li>⊗ <b>radioterapię ograniczoną do miejsc pierwotnie zajętych (paliatywnie);</b></li> <li>⊗ <b>udział w badaniu klinicznym;</b></li> <li>⊗ <b>RYT+FMC</b> (rekomendacja 1 kategorii według NCCN);</li> <li>⊗ <b>RYT+FLU, RYT+FC, RYT+FMD;</b></li> <li>⊗ <b>radioimmunoterapię</b> (rekomendacja 1 kategorii według NCCN);</li> <li>⊗ <b>RYT w monoterapii;</b></li> <li>⊗ <b>schematy chemioterapii stosowane u chorych na DLBCL w drugiej linii leczenia (CHOP, CHOEP, ACVBP, Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.) + MA (cykl 2. i 4.), ICE, DHAP, ESHAP, DEXA-BEAM);</b></li> <li>⊗ <b>radioimmunoterapię</b> (z kondycjonowaniem o zredukowanej intensywności) <b>z allo-SCT;</b></li> <li>⊗ <b>ASCT.</b></li> </ul> <p>Dotychczas nie wykazano przewagi któregoś rodzaju terapii, chociaż niektóre schematy leczenia mają jednak silniejsze rekomendacje.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia
	<p>U chorych, którzy uzyskali odpowiedź po leczeniu II linii, rekomendowane jest leczenie <b>podtrzymujące RYT</b> (co 3 mies. przez 2 lata). Wykazano, że leczenie podtrzymujące wpływa na wydłużenie przeżycia w porównaniu z chorymi obserwowanymi. Jednak chorzy, u których doszło do progresji FL w trakcie leczenia podtrzymującego RYT po leczeniu I linii lub w ciągu 6 mies. od jego zakończenia, nie odniosą korzyści z leczenia podtrzymującego tym lekiem zastosowanego po leczeniu II linii.</p> <p><b>U młodszych chorych w II i kolejnych remisjach FL rekomendowana jest konsolidacja remisji za pomocą ASCT.</b> Wykazano, że u chorych z nawrotem FL zastosowanie w II linii leczenia immunochemioterapii i konsolidacji ASCT wydłuża czas przeżycia. Do czynników, które wpływają na wydłużenie czas przeżycia chorych po ASCT, należą wcześniejsza liczba linii chemioterapii poniżej 3, zachowana wrażliwość chłoniaka na chemioterapię, mała liczba czynników ryzyka, niski indeks według FLIPI w momencie ASCT. U chorych, u których w przyszłości będą mobilizowane komórki macierzyste, powinno się w pierwszej czy kolejnych liniach leczenia unikać schematów opartych na analogach zasad purynowych. Zastosowanie ASCT jako konsolidacji w pierwszej remisji nie jest zalecane, (nie wykazano wpływu tej procedury na wydłużenie czas przeżycia).</p> <p>U chorych na FL rekomenduje się <b>allo-SCT</b>. Wykonywanie procedury z mieloablacyjnym kondycjonowaniem poza badaniami klinicznymi nie jest zalecane. W badaniach prospektywnych wykazano, że allo-HSCT jest skuteczne u chorych z chemowrażliwym nawrotem po ASCT, dlatego większość badaczy uważa, że powinno ono być wykonywane u chorych na FL po wcześniejszym wykorzystaniu procedury ASCT.</p>

Poziom dowodów i siła rekomendacji:

**Wytyczne NCCN 2017: wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej**

Kategoria 1 – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości, jednogłośny konsensus ekspertów NCCN (podanie interwencji jest właściwe)

Kategoria 2A – rekomendacja oparta na dowodach o niższej jakości, jednogłośny konsensus ekspertów NCCN (podanie interwencji jest właściwe)

Kategoria 2B – rekomendacja oparta na dowodach niższej jakości, konsensus ekspertów NCCN (podanie interwencji jest właściwe)

Kategoria 3 – rekomendacja oparta na dowodach o dowolnej jakości, wystąpiły duże rozbieżności między ekspertami NCCN odnośnie uznania podania interwencji za właściwe

**Wytyczne ESMO 2016:**

Poziom dowodów

I – dowody na podstawie co najmniej 1 dużego kontrolowanego badania randomizowanego, o metodyce wysokiej jakości (małe ryzyko błędu systematycznego) lub na podstawie metaanalizy prawidłowo przeprowadzonych badań randomizowanych (brak heterogeniczności)

II – dowody na podstawie małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem błędów (niska jakość), lub metaanalizy takich badań, lub z badań heterogenicznych

III – dowody na podstawie prospektywnych badań kohortowych

IV – dowody na podstawie retrospektywnych badań kohortowych lub opisów przypadków

V – dowody na podstawie badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków, opinii ekspertów

Siła rekomendacji

A – rekomendacja wydana na podstawie silnych dowodów dla skuteczności i istotności klinicznej (silnie rekomendowane)

- 
- B – rekomendacja wydana na podstawie silnych lub umiarkowanych dowodów dla skuteczności przy ograniczonej korzyści klinicznej (ogólnie rekomendowane)  
C – rekomendacja wydana na podstawie niewystarczających dowodów dla skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (działania niepożądane, koszty, itp.) (leczenie opcjonalne)  
D – rekomendacja wydana na podstawie umiarkowanych dowodów przemawiających przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych (ogólnie nierekomendowane)  
E – rekomendacja wydana na podstawie silnych dowodów przemawiających przeciwko skuteczności lub za występowaniem działań niepożądanych (nigdy nierekomendowane)
-

### 3.7.2. Praktyka kliniczna w Polsce

W celu zweryfikowania aktualnej praktyki klinicznej w Polsce, w październiku 2016 r. przeprowadzono badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych<sup>7</sup> w leczeniu chłoniaka grudkowego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>7</sup> [Redacted footnote text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 4. Interwencja

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący obinutuzumabu. Opis bendamustyny w skojarzeniu, z którą obinutuzumab jest stosowany w ramach leczenia indukującego przedstawiono w rozdziale 5.3.

### 4.1. Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Gazyvaro® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 lipca 2014 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited [15].

Produkt leczniczy Gazyvaro® dostępny jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka z 40 ml koncentratu zawiera 1000 mg obinutuzumabu, co odpowiada stężeniu 25 mg/ml przed rozcieńczeniem [15].

---

W Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR, ang. *European public assessment reports*) w dniach 10 października 2012 roku i 19 czerwca 2015 roku, produkt leczniczy Gazyvaro® uznano za lek sierocy, z uwagi na małą liczbę chorych na FL [24]. W sierpniu 2016 roku wydano rekomendację Komitetu ds. sierocych produktów medycznych (COMP, ang. *Committee for Orphan Medicinal Products*), w której zalecono utrzymanie statusu leku sierocego dla produktu leczniczego Gazyvaro® w zarejestrowanych wskazaniach [23].

Produkt leczniczy Gazyvaro® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:

- ⊗ **chłoniak grudkowy** – w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych z chłoniakiem grudkowym, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab wystąpiła progresja choroby;
- ⊗ **przewlekła białaczka limfocytowa** – w skojarzeniu z chlorambucylem u dorosłych z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową, u których z powodu chorób współistniejących nie należy stosować leczenia opartego na pełnej dawce fludarabiny [15].

W dokumencie *CHMP 2017* [22] zamieszczono informację o konieczności zaktualizowania ChPL produktu leczniczego Gazyvaro® pod kątem nowego wskazania dla produktu leczniczego Gazyvaro® tj. w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego, u uprzednio nieleczonych chorych z zaawansowaną postacią chłoniaka grudkowego.

## 4.2. Działanie leku

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) obinutuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC15 [15].

Obinutuzumab to rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy immunoglobuliny G1, otrzymywane metodą

---

inżynierii genetycznej. Przeciwciała to działa bezpośrednio na pozakomórkową pętlę antygenu przezbłonowego CD20, na powierzchni niezłośliwych i złośliwych limfocytów pre-B i dojrzałych limfocytów B. Nie działa ono na powierzchni krwiotwórczych komórek macierzystych, komórek pro-B, prawidłowych komórek krwi i innych prawidłowych tkanek. Glikoinżynieria fragmentu Fc obinutuzumabu powoduje wzrost powinowactwa do receptorów komórek efektorowych, takich jak komórki układu odpornościowego odpowiedzialne za zjawisko naturalnej cytotoksyczności, makrofagi, monocyty w porównaniu z przeciwciałami, których nie modyfikowano metodami glikoinżynieryjnymi [15].

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że obinutuzumab indukuje bezpośrednią śmierć komórkową i pośredniczy w procesie cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody dependent cellular cytotoxicity*) oraz fagocytozy komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCP, ang. *antibody dependent cellular phagocytosis*) poprzez rekrutację immunologicznych komórek efektorowych. Ponadto, *in vivo* obinutuzumab jest mediatorem niewielkiego stopnia cytotoksyczności zależnej od dopełniacza (CDC, ang. *complement dependent cytotoxicity*). W porównaniu do przeciwciał typu I, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Obinutuzumab, jako przeciwciało modyfikowane metodami glikoinżynieryjnymi, charakteryzuje się podwyższoną cytotoksycznością ADCC i fagocytozy ADCP, w porównaniu do przeciwciał niemodyfikowanych metodami glikoinżynieryjnymi, w równoważnych dawkach. W modelach zwierzęcych obinutuzumab przyczynia się do zmniejszenia liczby limfocytów B zdolnych do różnicowania się i zwiększa skuteczność działania przeciwnowotworowego [15].

### 4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Produkt leczniczy Gazyvaro® należy podawać pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza, w miejscu, w którym natychmiast są dostępne środki do prowadzenia resuscytacji [15].

#### Profilaktyka i premedykacja



### Zespół rozpadu guza (ZRG)

U chorych z dużą masą guza i/lub z dużą liczbą krążących limfocytów ( $> 25 \times 10^9/l$ ) oraz/lub z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 70$  ml/min) występuje ryzyko ZRG i powinni oni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i podawania leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu obinutuzumabu, zgodnie z obowiązującymi standardami. Chorzy powinni otrzymywać profilaktykę przed każdym kolejnym wlewem, jeśli zostanie to uznane za właściwe [15].

### Reakcje związane z wlewem

Premedykacja stosowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem została opisana w tabeli poniżej. Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Gazyvaro®, jako reakcja związana z wlewem u chorych może wystąpić niedociśnienie tętnicze. Z tego względu należy rozważyć przerwanie stosowania leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii i podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro®, jak również w pierwszej godzinie po jego podaniu [15].

**Tabela 10.**

**Premedykacja stosowana przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem u chorych na FL**

Dzień cyklu leczenia	Chorzy wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Cykl 1: Dzień 1	Wszyscy chorzy	Kortykosteroidy dożylnie <sup>1</sup> (zalecane)	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro®
		Doustne leki przeciwbólowe/przeciwgorączkowe <sup>2</sup>	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro®
		Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	
	Chorzy, u których podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem	Doustne leki przeciwbólowe/ przeciwgorączkowe <sup>2</sup>	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro®

Dzień cyklu leczenia	Chorzy wymagający premedykacji	Premedykacja	Podanie
Wszystkie kolejne wlewy	Chorzy, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem (stopnia 1 lub 2)	Doustne leki przeciwbólowe/ przeciwgorączkowe <sup>2</sup> Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	
	Chorzy, u których podczas poprzedzającego wlewu wystąpiła reakcja związana z wlewem 3.stopnia lub chorzy z liczbą limfocytów >25 x 10 <sup>9</sup> /l stwierdzoną przed kolejnym wlewem	Kortykosteroidy dożylnie <sup>1</sup>	Zakończenie podawania przynajmniej na 1 godzinę przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro®
		Doustne leki przeciwbólowe/ przeciwgorączkowe <sup>2</sup> Leki przeciwhistaminowe <sup>3</sup>	Przynajmniej na 30 minut przed wlewem produktu leczniczego Gazyvaro®

<sup>1</sup>100 mg prednizonu/prednizolonu lub 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu  
Nie należy stosować hydrokortyzonu, ponieważ produkt ten nie powoduje zmniejszenia częstości występowania reakcji związanych z wlewem

<sup>2</sup> np. 1000 mg acetaminofenu/paracetamolu

<sup>3</sup> np. 50 mg difenhydraminy

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Gazyvaro® [15]

## Dawkowanie

### Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)

**Cykl 1.** – zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia [15].

**Cykle 2.– 6.** – zalecaną dawkę 1000 mg produktu leczniczego Gazyvaro® w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia [15].

Bendamustyna jest podawana dożylnie 1. i 2. w dniu cykli 1. – 6., w dawce dobowej wynoszącej 90 mg/m<sup>2</sup> [15].

### Leczenie podtrzymujące

Chorzy, u których wystąpi reakcja na leczenie indukcyjne (tj. pierwszych 6 cykli leczenia) obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną lub chorzy, u których choroba jest stabilna, powinni kontynuować przyjmowanie dawki 1000 mg obinutuzumabu w monoterapii, jako

---

leczenia podtrzymującego raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze) [15].

### **Czas trwania leczenia**

Sześć cykli leczenia, z których każdy trwa 28 dni, a następnie dawka podtrzymująca podawana co 2 miesiące przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze) [15].

### **Opóźnienie w przyjęciu lub pominięcie dawki**

W przypadku pominięcia przyjęcia planowanej dawki obinutuzumabu należy podać ją w najbliższym możliwym czasie – nie należy czekać do zaplanowanego terminu podania kolejnej dawki. Podczas leczenia indukcyjnego planowa przerwa w leczeniu obinutuzumabem pomiędzy poszczególnymi kolejnymi dawkami powinna zostać zachowana. Podczas leczenia podtrzymującego należy przestrzegać pierwotnego schematu dawkowania ustalonego dla kolejnych dawek [15].

### **Modyfikacja dawki podczas leczenia**

Nie zaleca się modyfikacji dawki produktu leczniczego Gazyvaro® [15].

### **Szczególne grupy chorych**

#### *Chorzy w podeszłym wieku*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u chorych w podeszłym wieku [15].

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u chorych z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 89 ml/min). Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) [15].

---

### Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma możliwości określenia szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania [15].

### Metoda podawania

Produkt leczniczy Gazyvaro® jest przeznaczony do podawania dożylnego. Produkt należy podawać po uprzednim rozcieńczeniu we wlewie dożylnym, przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w dożylnym wstrzyknięciu lub bolusie [15].

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie prędkości wlewu [15].

**Tabela 11.**  
**Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości/reakcji związanych z infuzją u chorych z FL**

Dzień cyklu leczenia	Chorzy wymagający premedykacji	Premedykacja
Cykl 1	Dzień 1 (1000 mg)	Podawać z prędkością 50 mg/godzinę. Prędkość wlewu może być stopniowo zwiększana o 50 mg/godzinę co kolejne 30 minut do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 8 (1000 mg)	Jeżeli podczas poprzedzającego wlewu nie wystąpiła reakcja związana z wlewem przy ostatecznej prędkości wynoszącej 100 mg/godzinę lub więcej, produkt można podawać z prędkością początkową wlewu 100 mg/godzinę i stopniowo ją zwiększać o 100 mg/godzinę co kolejne 30 minut, do maksymalnej prędkości 400 mg/godzinę.
	Dzień 15 (1000 mg)	
Cykle 2-6	Dzień 1 (1000 mg)	

Dzień cyklu leczenia	Chorzy wymagający premedykacji	Premedykacja
Leczenie podtrzymujące	Co 2 miesiące przez 2 lata lub do progresji choroby (zależnie od tego, które z tych zdarzeń wystąpi pierwsze)	

Źródło: opracowano na podstawie ChPL Gazyvaro® [15]

Postępowanie w przypadku reakcji związanych z wlewem może wymagać czasowego przerwania podawania, zmniejszenia prędkości wlewu lub zakończenia leczenia produktem leczniczym Gazyvaro®, w sposób określony poniżej:

- ⊕ stopień 4. (zagrożające życiu): należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem;
- ⊕ stopień 3. (ciężkie): należy czasowo wstrzymać podawanie wlewu i przystąpić do leczenia objawów. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej (prędkości w momencie wystąpienia reakcji związanej z wlewem), a jeżeli u chorego nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki. Należy bezwzględnie zakończyć wlew i całkowicie zakończyć leczenie produktem, jeżeli u chorego zaobserwowano powtórne wystąpienie reakcji związanej z wlewem 3. stopnia.
- ⊕ stopień 1. - 2. (łagodne do umiarkowanych): prędkość wlewu musi być zmniejszona a objawy leczone. Po ustąpieniu objawów wlew można wznowić, a jeżeli u chorego nie wystąpią żadne reakcje związane z wlewem, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki [15].

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [15].

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

---

### Reakcje związane z wlewem

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych u chorych przyjmujących produkt leczniczy Gazyvaro® należą reakcje związane z wlewem, występujące głównie podczas wlewu pierwszych 1000 mg produktu. Reakcje związane z wlewem mogą mieć związek z zespołem uwalniania cytokin, który obserwowano u chorych leczonych produktem leczniczym Gazyvaro®. Należy stosować działania zmniejszające reakcje związane z wlewem. Częstość występowania i nasilenie objawów niepożądanych związanych z wlewem, znacznie spada po podaniu pierwszego 1000 mg produktu, a u większości chorych reakcje związane z wlewem nie występują podczas kolejnych wlewów produktu leczniczego Gazyvaro® [15].

U większości chorych, niezależnie od wskazania, reakcje związane z wlewem były łagodne do umiarkowanych i mogły być opanowane poprzez zmniejszenie prędkości pierwszego wlewu lub jego tymczasowe wstrzymanie. Niemniej jednak, istnieją doniesienia o reakcjach ciężkich i zagrażających życiu, wymagających leczenia objawowego. Reakcje związane z wlewem mogą być klinicznie nieodróżnialne od reakcji alergicznych, w których pośredniczą immunoglobuliny IgE (na przykład reakcja anafilaktyczna). Chorzy z dużą masą guza i/lub dużą liczbą krążących komórek nowotworowych ( $>25 \times 10^9/l$ ) mogą być szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkich reakcji związanych z wlewem. U chorych z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 50$  ml/min) i u chorych zarówno z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $<70$  ml/min) jak i z oceną  $> 6$  punktów w skumulowanej skali chorób współistniejących (CIRS, ang. *Cumulative Illness Rating Scale*) występuje zwiększone ryzyko reakcji związanych z wlewem, w tym także ciężkich reakcji związanych z wlewem [15].

W przypadku wystąpienia reakcji związanej z wlewem należy postępować odpowiednio do stopnia jej nasilenia. W przypadku reakcji związanej z wlewem o 4. stopniu nasilenia, należy bezwzględnie zakończyć wlew i leczenie produktem. W przypadku reakcji 3. stopnia, należy tymczasowo wstrzymać wlew i zastosować leczenie odpowiednie do objawów. W przypadku reakcji związanych z wlewem o 1.-2. stopniu nasilenia, należy zmniejszyć prędkość wlewu i rozpocząć leczenie objawów. Po ustąpieniu wszystkich objawów wlew można wznowić, za wyjątkiem reakcji stopnia 4., z prędkością zmniejszoną o 50% w stosunku do poprzedniej, a jeżeli u chorego nie wystąpią te same zdarzenia niepożądane o tym samym nasileniu, prędkość wlewu można stopniowo zwiększać w sposób właściwy dla danej dawki leczenia [15].

---

---

Należy bezwzględnie zakończyć stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro® w przypadku, gdy u chorego:

- ⊗ wystąpią ostre, zagrażające życiu objawy ze strony układu oddechowego;

wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 4. (czyli zagrażające życiu) lub powtórnie wystąpią reakcje związane z wlewem stopnia 3. - przedłużająca się i (lub) nawrotowa (po wznowieniu pierwszego wlewu lub podczas kolejnego wlewu) [15].

Chorych z współistniejącymi chorobami serca lub płuc należy ściśle monitorować przez cały czas wlewu i po nim. Podczas wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® może dojść do wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Z tego względu należy rozważyć wstrzymanie leczenia przeciwnadciśnieniowego na 12 godzin przed rozpoczęciem terapii oraz podczas każdego wlewu produktu leczniczego Gazyvaro®, a także przez pierwszą godzinę po jego podaniu. Chorych z wysokim ryzykiem przełomu nadciśnieniowego, należy ocenić pod kątem korzyści i ryzyka wynikających z wstrzymania leczenia przeciwnadciśnieniowego [15].

#### Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne

U chorych leczonych produktem leczniczym Gazyvaro® zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych. Nadwrażliwość i reakcje związane z wlewem mogą być trudne do odróżnienia. Jeżeli podczas wlewu podejrzewa się wystąpienie reakcji nadwrażliwości (np. objawy zazwyczaj występują po uprzedniej ekspozycji na lek, a bardzo rzadko podczas pierwszego wlewu), wlew musi być przerwany i definitywnie zakończone leczenie. Nie wolno podawać produktu leczniczego chorym z nadwrażliwością na obinutuzumab zależną od immunoglobuliny E w wywiadzie [15].

#### Zespół rozpadu guza

Podczas stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® zgłaszano występowanie zespołu rozpadu guza. Chorzy ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ZRG (np. z dużą masą guza i/(lub) z dużą liczbą ( $> 25 \times 10^9/l$ ) krążących komórek nowotworowych oraz/(lub) z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 70$  ml/min)) powinni otrzymać leczenie zapobiegające lizie guza. Profilaktyka powinna składać się z odpowiedniego nawodnienia i leków hamujących wytwarzanie kwasu moczowego (np. allopurinol) lub odpowiednich

---



---

alternatywnych leków, takich jak oksydaza moczanowa (np. rasburykaza) i powinna być zastosowana na 12-24 godziny przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® zgodnie z obowiązującymi standardami. Wszyscy chorzy, u których występuje ryzyko ZRG, powinni być uważnie monitorowani podczas pierwszych dni terapii ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego. Ponadto powinny być przestrzegane wszystkie wytyczne, stosowane w praktyce klinicznej. W leczeniu ZRG należy uwzględnić wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, monitorowanie czynności nerek i bilans płynów oraz zapewnienie wspomagającego leczenia, w tym dializ, jeżeli są konieczne [15].

### Neutropenia

Podczas stosowania produktu leczniczego Gazyvaro® zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu neutropenii, w tym neutropenii z gorączką. Chorzy, u których wystąpiła neutropenia powinni być ściśle monitorowani, mieć wykonywane testy laboratoryjne aż do ustąpienia objawów. Jeżeli leczenie jest niezbędne, należy postępować zgodnie z miejscowo obowiązującymi wytycznymi i należy rozważyć zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów współistniejącego zakażenia należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy rozważyć opóźnienie podania kolejnej dawki produktu leczniczego Gazyvaro® w przypadku wystąpienia ciężkiej, zagrażającej życiu neutropenii. U chorych z ciężką neutropenią trwającą ponad 1 tydzień zdecydowanie zaleca się zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej przez cały okres leczenia aż do uzyskania 1. lub 2. stopnia nasilenia. Należy także rozważyć profilaktykę przeciwwirusową i przeciwgrzybiczą. Stwierdzono również przypadki późnej (występującej 28 dni po zakończeniu leczenia) lub przedłużającej się neutropenii (trwającej dłużej niż 28 dni po zakończeniu/przerwaniu leczenia). U chorych z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min jest zwiększone ryzyko neutropenii [15].

### Małopłytkowość

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro® zgłaszano przypadki ciężkiej i zagrażającej życiu małopłytkowości, w tym ostrą małopłytkowość (występującą w ciągu 24 godzin od infuzji). U chorych z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) występuje zwiększone ryzyko małopłytkowości. Zgłaszano również przypadki krwotoków

---



---

zakończonych zgonem u chorych w trakcie 1. cyklu leczenia. Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy małopłytkowością, a krwawieniami [15].

Należy uważnie monitorować chorych pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Należy także regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki produktu leczniczego Gazyvaro®. Decyzję o przetoczeniu preparatów krwiopochodnych (np. płytek) powinien podjąć lekarz prowadzący zgodnie z praktyką obowiązującą w danym ośrodku. Należy także rozważyć, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia, zasadność stosowania jednocześnie wszelkich leków mogących pogarszać związany z małopłytkowością stan chorego, takich jak inhibitory płytek i leki przeciwzakrzepowe [15].

#### Pogorszenie przebiegu współistniejących chorób serca

Podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro® u chorych ze schorzeniami serca, arytmia (jak migotaniem przedsionków, tachyarytmia), występowały dusznica bolesna, ostry zespół wieńcowy, zawał mięśnia sercowego i niewydolność serca. Wymienione zdarzenia mogą wystąpić jako reakcje związane z wlewem i mogą być zakończone zgonem. Dlatego chorzy z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia [15].

#### Zakażenia

Produktu leczniczego Gazyvaro® nie należy podawać w przypadku czynnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając stosowanie produktu leczniczego Gazyvaro® u chorych z nawracającymi lub przewlekłymi zakażeniami w wywiadzie. Podczas leczenia i po zakończeniu terapii produktem leczniczym Gazyvaro® może dojść do ciężkich zakażeń bakteryjnych, grzybiczych nowych albo reaktywowanych zakażeń wirusowych. Zgłaszano przypadki zakażeń zakończonych zgonem. U chorych zarówno z zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 70 ml/min) jak i z oceną > 6 punktów w skali CIRIS występuje zwiększone ryzyko zakażeń, w tym również ciężkich zakażeń [15].

#### Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

---

---

U chorych stosujących przeciwciała skierowane przeciwko CD20, w tym także produkt leczniczy Gazyvaro®, może dojść do reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Gazyvaro® u wszystkich chorych należy przeprowadzić badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Badania powinny co najmniej uwzględniać oznaczenie antygenu powierzchniowego HBV i przeciwciał przeciwko antygenowi rdzeniowemu HBV. Powyższe badania, zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi, można uzupełnić oceną pozostałych markerów zakażenia. Nie należy stosować produktu leczniczego Gazyvaro® u chorych z czynnym zakażeniem HBV. Chorzy, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, chorych tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia [15].

#### Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U chorych leczonych produktem Gazyvaro® zgłaszano przypadki wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). U chorych, u których wystąpią nowe objawy neurologiczne lub zmiany w stosunku do wcześniej istniejącego stanu neurologicznego, należy rozważyć możliwość rozwoju PML. Objawy PML są niespecyficzne i mogą różnić się w zależności od zajętego obszaru mózgu. Często występują objawy motoryczne ze zmianami w drodze korowordzeniowej (np. osłabienie mięśni, paraliż, zaburzenia czucia), objawy mózdkowe, czy zaburzenia pola widzenia. Mogą wystąpić niektóre z objawów podmiotowych i/lub przedmiotowych uznawane za objawy „korowe” (takie jak afazja czy zaburzenia wzrokowej orientacji przestrzennej). Badanie w celu wykrycia PML obejmuje m.in. konsultację neurologiczną, obrazowanie mózgu metodą rezonansu magnetycznego, nakłucie łądźwiowe (badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa Johna Cunninghama). Leczenie produktem leczniczym Gazyvaro® należy wstrzymać w okresie przeprowadzania badań na występowanie PML i bezwzględnie zakończyć w przypadku potwierdzenia rozpoznania PML. Ponadto, należy rozważyć zakończenie lub ograniczenie jednocześnie stosowanej chemioterapii lub terapii

---

---

immunosupresyjnej. Chorego należy skierować do neurologa w celu oceny i leczenia PML [15].

### Immunizacja

Nie badano bezpieczeństwa uodporniania żywymi lub atenuowanymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem leczniczym Gazyvaro®, dlatego szczepienia szczepionkami z żywymi wirusami nie są zalecane podczas terapii produktem leczniczym Gazyvaro® lub u chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów B [15].

### Ekspozycja wewnątrzmaciczna na obinutuzumab i szczepienia niemowląt szczepionkami z żywymi wirusami

Z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych. Bezpieczeństwo i termin podania szczepionki powinny zostać omówione z lekarzem prowadzącym dziecko [15].

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono formalnych badań interakcji między lekami. Dostępne są jednak ograniczone podbadania dotyczące interakcji między lekami, które mogą wystąpić między produktem leczniczym Gazyvaro® a bendamustyną, schematem CHOP, schematem FC i chlorambucylem [15].

Nie można wykluczyć ryzyka interakcji z innymi jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi [15].

### *Interakcje farmakokinetyczne*

Obinutuzumab nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem cytochromu P450, transferaz urydyno bifosfoglukuronowych i nośników takich jak glikoproteina P. W związku z tym nie należy się spodziewać interakcji farmakokinetycznej z lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez te enzymy. Podawanie jednocześnie z produktem leczniczym

---

---

Gazyvaro® nie miało wpływu na farmakokinetykę bendamustyny, schematu FC, chlorambucylu lub poszczególnych składowych schematu CHOP. Nie obserwowano też widocznego wpływu bendamustyny, FC, chlorambucylu lub CHOP na farmakokinetykę produktu leczniczego Gazyvaro® [15].

#### *Interakcje farmakodynamiczne*

Szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy nie są zalecane w czasie leczenia i przed powrotem liczby limfocytów B do wartości prawidłowych, z powodu immunosupresyjnego działania obinutuzumabu [15].

Leczenie skojarzone obinutuzumabem i chlorambucylem lub bendamustyną może nasilać neutropenię [15].

#### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą zawsze stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia produktem leczniczym Gazyvaro® i przez 18 miesięcy po zakończeniu terapii tym produktem [15].

Ciąża

W badaniu reprodukcji na makakach jawańskich nie wykazano toksycznego wpływu produktu leczniczego Gazyvaro® na zarodek/płód lub teratogenności. U młodych liczba limfocytów B wracała do wartości prawidłowych, a czynność układu immunologicznego powróciła w ciągu 6 miesięcy po porodzie. Stężenie obinutuzumabu w surowicy krwi u młodych było podobne do stężenia u ich matek w 28 dniu po porodzie. Stężenie w mleku tego samego dnia było bardzo małe, co sugeruje, że obinutuzumab przenika przez łożysko. Nie ma danych, dotyczących użycia obinutuzumabu u ciężarnych kobiet. Nie należy stosować produktu leczniczego Gazyvaro® u kobiet w ciąży, chyba że możliwe korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem [15].

---

---

W przypadku ekspozycji płodu na produkt leczniczy Gazyvaro® należy spodziewać się zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowlęcia, co jest związane z właściwościami farmakologicznymi produktu [15].

U niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na produkt leczniczy Gazyvaro®, należy rozważyć opóźnienie szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy do uzyskania u niemowlęcia prawidłowej liczby limfocytów [15].

#### Karmienie piersią

W badaniach na zwierzętach wykazano, że obinutuzumab przenika do mleka matki.

Ze względu na to, że immunoglobuliny ludzkie przenikają do mleka matki, a ryzyko ich wchłaniania i szkodliwości dla niemowlęcia jest nieznane, należy zalecić chorym zakończenie karmienia piersią podczas leczenia produktem Gazyvaro® i przez 12 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu [15].

#### Płodność

Nie przeprowadzono specyficznych badań na zwierzętach pod kątem wpływu obinutuzumabu na płodność. Nie zaobserwowano działań niepożądanych na męskie lub żeńskie narządy rozrodcze w badaniach toksyczności dawki wielokrotnej u makaków jawańskich [15].

#### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn**

Obinutuzumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje związane z wlewem często występują w czasie pierwszego wlewu i dlatego chorym, u których występują reakcje związane z wlewem należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ich ustąpienia [15].

### **4.4. Monitorowanie stosowania technologii**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego Gazyvaro® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia powinni

---

---

zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [15].

W trakcie terapii produktem leczniczym Gazyvaro® należy:

- ⊗ uważnie monitorować chorych, u których występuje ryzyko zespołu rozpadu guza, ze zwróceniem szczególnej uwagi na czynność nerek, stężenie potasu i kwasu moczowego;
- ⊗ uważnie monitorować chorych pod kątem wystąpienia małopłytkowości, zwłaszcza w trakcie pierwszego cyklu leczenia. Należy regularnie wykonywać badania laboratoryjne, aż do czasu ustąpienia małopłytkowości, a w przypadku małopłytkowości ciężkiej lub zagrażającej życiu należy rozważyć opóźnienie podania dawki obinutuzumabu;
- ⊗ chorzy z chorobami serca w wywiadzie powinni być ściśle monitorowani. Należy również zachować ostrożność przy ich nawadnianiu, z uwagi na możliwość przewodnienia;
- ⊗ chorzy, z pozytywnymi wynikami badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby powinni być skonsultowani przed rozpoczęciem leczenia przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych. Aby zapobiec reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, chorych tych należy monitorować i postępować zgodnie z lokalnymi standardami leczenia;
- ⊗ z powodu potencjalnego zmniejszenia liczby limfocytów B u niemowląt urodzonych przez matki, u których podczas ciąży miała miejsce ekspozycja na obinutuzumab, niemowlęta powinny być monitorowane pod kątem zmniejszenia liczby limfocytów B i nie powinny otrzymywać szczepionek z żywymi wirusami dopóki nie stwierdzi się powrotu liczby limfocytów do wartości prawidłowych;
- ⊗ u chorych, u których doszło do przedawkowania należy natychmiast przerwać lub zmniejszyć wlew, a chorych należy ściśle monitorować. Należy wziąć pod uwagę konieczność stałego monitorowania liczby krwinek i zwiększone ryzyko zakażenia w przypadku chorych ze zmniejszoną liczbą limfocytów B [15].

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 8 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami

---

---

określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem, przedstawionym w module dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach [15].

#### **4.5. Finansowanie ze środków publicznych w Polsce**

Obecnie produkt leczniczy Gazyvaro® jest finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej obinutuzumabem* (ICD 10: C.91.1) [38].

We wskazaniu analizowanym w niniejszym raporcie, oceniana technologia ma być dostępna w ramach *Programu lekowego leczenia chłoniaka grudkowego obinutuzumabem* (ICD-10 C82).

Technologia będzie stosowana przez fachowy personel medyczny w szpitalu lub przychodni [15].

---



---

## 4.6. Umieszczenie ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazanych w rozdziale 3.7.1 zalecenia odnośnie zastosowania terapii obinutuzumabem zidentyfikowano łącznie w 3 dokumentach.

W wytycznych ESMO 2016 wskazano, że obinutuzumab otrzymał niedawno pozytywną decyzję Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) dla wskazania obejmującego chorych opornych na RYT. Decyzję wydano w oparciu o wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych stosujących OBI w porównaniu z grupą chorych stosującą BEN w monoterapii [26].

W wytycznych NCCN 2017 roku (wersja 2.) zalecono zastosowanie obinutuzumabu:

- ⊕ w ramach I linii leczenia chorych na FL (w skojarzeniu z BEN, CHOP lub CVP w ramach indukcji oraz w monoterapii w ramach leczenia konsolidacyjnego/podtrzymującego w dawce 1000 mg co 8 tygodni – łącznie 12 dawek);
- ⊕ w ramach II linii leczenia chorych na FL, u chorych opornych na RYT (w skojarzeniu z BEN w ramach indukcji oraz w monoterapii dawce 1000 mg co 8 tygodni – łącznie 12 dawek, jako terapię podtrzymującą) [55].

W wytycznych SEOM z 2015 roku wskazano, że u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego badane są nowe obiecujące leki np. obinutuzumab [62].

---

---

## 4.7. Rekomendacje finansowe

### 4.7.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>8</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje.

Nie odnaleziono opublikowanych rekomendacji finansowych dla analizowanej interwencji w populacji docelowej. Odszukano jednak informacje wskazujące, że obecnie terapia obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby, podlega ocenie przez:

- ⊗ NICE [56];
- ⊗ CADTH (ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) [5];
- ⊗ SMC (ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków) [41].

---

<sup>8</sup> nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

---

## 4.7.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>9</sup> wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu w analizowanym wskazaniu. Łącznie odnaleziono 5 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Bendamustyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [2]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2011 [51]
Gemcytabina	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT	2013 [49]
Ibrytumomab tiuksetan	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2014 [50]
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT	2013 [52]

Odnaleziono 2 rekomendacje wydane przez Prezesa AOTMiT dotyczące zastosowania bendamustyny w populacji docelowej. W rekomendacji z 2011 roku zalecono zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna), rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. W rekomendacji z 2013 roku zalecono objęcie refundacją produktu leczniczego Levact® (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN<sup>10</sup> 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0). W uzasadnieniu wskazano, że leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarnicznych o powolnym przebiegu (indolentnych), może być skuteczne w wybranych przypadkach chorych opornych na rytuksymab.

<sup>9</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

<sup>10</sup> ang. *European Article Number* – Europejski Kod Towarowy

---

W 2013 roku Rada Przejrzystości AOTMiT wydała pozytywną opinię dla gemcytabiny stosowanej u chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe. W opinii wskazano, iż dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność gemcytabiny jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka nieziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemioterapii standardowej.

W 2013 roku AOTMiT wydał negatywną rekomendację dla leku ibrytumomab tiuksetan w zakresie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej zastosowania znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, jednak rekomendacja była pozytywna w zakresie finansowania leczenia chorych na chłoniaki grudkowe odporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, w leczeniu szpitalnym (w ramach trybu ambulatoryjnego). Jako powód podano fakt, że warunki realizacji świadczenia wymagają specjalistycznego zaplecza, co nie jest możliwe do spełnienia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Natomiast w 2014 roku ibrytumomab tiuksetan uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. W rekomendacji nie zalecono usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD:10: C82 (chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy)), C82.0 (z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy), C82.1 (mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem z dużych komórek, guzkowy), C82.2 (z dużych komórek, guzkowy), C82.7 (inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego), C82.9 (chłoniaka nieziarniczy guzkowaty (grudkowaty, nieokreślony), realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W uzasadnieniu wskazano, że ibrytumomab tiuksetan jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu dorosłych chorych z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub chorych z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 12.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Bendamustyna	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Pozytywna	Chorzy na chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu, oporni na rytuksymab	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact® (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu (indolentnych), może być skuteczne w wybranych przypadkach chorych opornych na rytuksymab.</p> <p>Stosowanie bendamustyny dotyczy wyselekcjonowanej grupy chorych, u których zawiodło leczenie z zastosowaniem terapii rytuksymabem. Kryterium włączenia do terapii w ramach programu jest udokumentowany brak odpowiedzi lub progresja choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p> <p>Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, bendamustyna jest lekiem dobrze tolerowanym i skutecznym w zastosowaniu u chorych na chłoniaki indolentne oporne na rytuksymab z chemioterapią lub bez chemioterapii. Dodatkowo bendamustyna nie podlega mechanizmowi krzyżowej oporności z innymi lekami alkilującymi, często stosowanymi w pierwszej linii leczenia u chorych na chłoniaki indolentne. W trzech</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>dostępnych badaniach jednoramiennych wykazano wysoki odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie (we wszystkich trzech plasował się on na poziomie powyżej 75%). Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego, skutkującego większym obniżeniem ceny leku”.</p>
	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2011</p>	<p>Pozytywna</p>	<p>Chorzy z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna), rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej, poprzez umieszczenie bendamustyny w omawianym wskazaniu, w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Konsultacyjnej uważa za zasadne umieszczenie w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii substancji czynnej bendamustyna (Levact®), celem stosowania jej w leczeniu chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab.</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do argumentów zawartych w stanowisku Rady Konsultacyjnej, iż dowody naukowe w zakresie efektywności klinicznej bendamustyny u chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym w progresji po leczeniu rytuksymabem są słabej jakości. Jednocześnie jednak, z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>oraz zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest mało prawdopodobne.</p> <p>Zgodnie ze wskazaniami, bendamustyna jest stosowana po wyczerpaniu innych możliwości terapeutycznych. Zaprzeszanie finansowania bendamustyny może doprowadzić do wzrostu wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia, ponieważ alternatywna chemioterapia stosowana w omawianym wskazaniu jest droższa. Powyższe argumenty wskazują na zasadne umieszczenie bendamustyny w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii”.</p>
Gemcytabina	Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT 2013	Pozytywna	Chłoniak nieziarniczny grudkowy – chorzy z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Rada Przejrzystości wydaje pozytywną decyzję w sprawie objęcia refundacją we wskazaniach pozarejestacyjnych leków zawierających substancję czynną gemcytabinę, stosowaną w chemioterapii. Rada proponuje ograniczenie refundacji do populacji chorych z nawrotami choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe oraz ograniczenie czasowe refundacji na okres 2 lat, a następnie ponowną weryfikację wskazań na podstawie dostępnych dowodów naukowych oraz pełnej analizy efektywności kosztowej interwencji”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Dowody naukowe umiarkowanej jakości wstępnie wskazują na skuteczność gemcytabiny jako leku stosowanego w różnych połączeniach terapeutycznych, u chorych z ziarnicą złośliwą i różnymi postaciami chłoniaka nieziarniczego, opornych na dotychczas stosowane leczenie lub z nawrotem choroby po chemioterapii standardowej. Ze względu na ograniczone możliwości interwencji w tej grupie chorych zasadne jest warunkowe objęcie refundacją gemcytabiny w wymienionych wskazaniach. Brak dostatecznej ilości badań randomizowanych fazy III i IV stwarza konieczność ponownej weryfikacji dowodów naukowych.</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				Zdaniem Rady brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność gemcytabiny jako leku I rzutu w wyżej wymienionych wskazaniach”.
Ibrytumomab tiuksetan	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2014	Pozytywna	Dorośli chorzy z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego i chorzy z nawrotem choroby po leczeniu RYT.	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD:10: C82 (chłoniak nieziarniczny guzkowy (grudkowy)), C 82.0 (z małych komórek z wpuklonym jądrem, guzkowy), C82.1 (mieszany z małych komórek z wpuklonym jądrem z dużych komórek, guzkowy), C82.2 (z dużych komórek, guzkowy), C82.7 (inne postacie chłoniaka nieziarniczego guzkowego), C82.9 (chłoniakanieziarniczny guzkowaty (grudkowaty, nieokreślony), realizowanego w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie świadczenia obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetan w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82, C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9, realizowanego w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Ibrytumomab tiuksetan jest innowacyjną technologią medyczną stosowaną w leczeniu konsolidacyjnym, po indukcji remisji u wcześniej nieleczonych chorych z chłoniakiem grudkowym oraz w leczeniu dorosłych chorych z oporną na leczenie CD20+ postacią grudkowego B-komórkowego chłoniaka nieziarniczego lub chorych z nawrotem choroby po leczeniu rytuksymabem.</p> <p>Odnalezione badania kliniczne potwierdzające użyteczność ocenianej technologii są niskiej jakości, jednakże należy mieć na uwadze fakt, że jest to leczenie pozwalające na wydłużenie</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych z grudkowych chłoniakiem nieziarniczym.</p> <p>Leczenie ibrytumomabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej, długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku. Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego niż w leczeniu konsolidacyjnym.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego ibrytumomab tiuksetanu, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od 34 842,28 zł.</p> <p>Trudności związane z finansowaniem leczenia ibrytumomabem tiuksetanu wymagającego równocześnie podania rytuksymabu w ramach chemioterapii niestandardowej sprawiają, że dostęp do powyższej technologii jest utrudniony, niefinansowanie obu substancji czynnych poważnie rzutuje na skuteczność leczenia”.</p>
	Rekomendacja Prezesa AOTMiT 2013	Negatywna/Pozytywna	Chorzy na chłoniaki nieziarnicze grudkowe nawrotowe lub oporne na dotychczasowe leczenie	<p><b>Rekomendacja:</b> „Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej do finansowania w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe oporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, w leczeniu szpitalnym (w ramach trybu ambulatoryjnego)”.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie przedmiotowej technologii w leczeniu chorych na chłoniaki grudkowe oporne na dotychczasowe leczenie lub nawrotowe, wyłącznie w leczeniu szpitalnym, w ramach trybu ambulatoryjnego.</p>

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>Powyższe związane jest z faktem, że warunki realizacji świadczenia wymagają specjalistycznego zaplecza, co nie jest możliwe do spełnienia w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.</p> <p>Wnioskowana technologia pozwala na precyzyjne lokowanie radioizotopu, skutecznie niszczącego komórki B, z których zbudowany jest chłoniak. Na podstawie wyników jedyne badania randomizowanego wykazano, iż zastosowanie terapii ibrytomomabem tiuksetan po premedykacji rytuksymabem w porównaniu do monoterapii rytuksymabem u chorych nieleczonych wcześniej rytuksymabem, z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym grudkowym, zwiększa istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ogółem. Badania bez grupy kontrolnej wskazują, że terapia ibrytomomabem tiuksetan pozwala na uzyskanie odpowiedzi u 70% do 85%, zaś odpowiedzi całkowitej u 15% do 70% chorych z chłoniakiem grudkowym, leczonych wcześniej rytuksymabem. Zastosowanie ibrytomomabu tiuksetan pozwala ponadto na istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych, a leczenie może mieć charakter ambulatoryjny. Należy mieć jednocześnie na uwadze możliwe poważne działania niepożądane związane z ekspozycją na 90Y, takie jak podwyższone ryzyko ciężkiej długotrwałej cytopenii oraz zespołu mielodysplastycznego lub innych złośliwych zespołów nowotworowych szpiku (informacja Agencji ds. Żywności i Leków). Wnioskowana technologia jest rekomendowana jest przez ekspertów klinicznych oraz międzynarodowe i polskie towarzystwa naukowe.</p>

## 5. Komparator

### 5.1. Przedstawienie technologii opcjonalnych

W odnalezionych wytycznych klinicznych (rozdział 3.7.1) wskazano na możliwość ponownego zastosowania RYT u chorych z nawrotem FL lub opornością na leczenie. Należy jednak zauważyć, że w przypadku większości odnalezionych wytycznych wskazano, że ponowne zastosowanie RYT (zarówno w ramach terapii indukcyjnej jak i podtrzymującej), jest zasadne tylko, jeśli u chorego przy uprzednim podaniu RYT odnotowano długotrwałą remisję (od 6 do 12 miesięcy). Stwierdzono, zatem że RYT w monoterapii lub schematy zawierające RYT nie powinny stanowić potencjalnego komparatora dla obinutuzumabu w populacji docelowej (zarówno w przypadku indukcji jak i podtrzymania). Słuszność takiego podejścia potwierdza ponadto zapis w *Rekomendacji nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact® (bendamustyna) w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”* [2], w której u chorych wykazujących brak odpowiedzi lub progresję choroby w trakcie lub w czasie 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, za niezasadny wybór komparatorów uznano wskazanie przez wnioskodawcę skojarzeń schematów chemioterapii oraz ASCT z rytuksymabem. [REDACTED]

W związku z powyższym uznano, iż potencjalnymi komparatorami dla obinutuzumabu w zdefiniowanej populacji docelowej w ramach terapii indukującej są:

- ⊗ ACVBP;
- ⊗ BEN w monoterapii;
- ⊗ CEOP;
- ⊗ CEPP;
- ⊗ chlorambucyl w monoterapii;
- ⊗ cyklofosfamid w monoterapii;

- 
- ⊗ CHOEP;
  - ⊗ CHOP;
  - ⊗ CVP;
  - ⊗ DA-EPOCH;
  - ⊗ Dexa-BEAM;
  - ⊗ DHAP;
  - ⊗ ESHAP;
  - ⊗ etopozyd w monoterapii;
  - ⊗ fludarabina w monoterapii;
  - ⊗ FC;
  - ⊗ FCM;
  - ⊗ FMD;
  - ⊗ GDC;
  - ⊗ GDP;
  - ⊗ GemOX;
  - ⊗ Hyper-CVAD (cykl 1. i 3.) + MA (cykl 2. i 4.);
  - ⊗ ICE;
  - ⊗ idelalizyb w monoterapii;
  - ⊗ lenalidomid;
  - ⊗ MEP;
  - ⊗ MINE;
  - ⊗ radioimmunoterapia z zastosowaniem ibrytumomabu tiuksetan;

Odnalezione wytyczne wskazują, że po zakończeniu terapii indukującej u chorych można zastosować obserwację lub chemioterapię wysokodawkową z ASCT bądź przeprowadzić allo-SCT. Ponadto u chorych można zastosować opiekę paliatywną (np. paliatywną radioterapię) oraz leczenie objawowe. Rekomendowany jest również udział chorego w badaniu klinicznym.

---

---

## 5.2. Uzasadnienie wyboru komparatora

AOTMiT [4] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [40] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [46] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

██  
██ u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie lub u których wystąpiła progresja choroby podczas leczenia lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, stosuje się bendamustynę w monoterapii ██████████ ██████████ lub schematy chemioterapii: CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE ██████████ ██████████ Następnie u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację ██████████ ██████████ lub stosuje się przeszczepienie autologiczne ██████████ ██████████

**W związku z powyższym uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są leki przeciwnowotworowe (bendamustyna podawana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE), po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne.**

---

Oceniana interwencja, obinutuzumab, będzie stosowana w skojarzeniu z bendamustyną (terapia indukcyjna), dlatego też zasadnym jest wskazanie w ramach analizy klinicznej jako komparatora BEN podawanej w monoterapii, w celu umożliwienia przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej terapii skojarzonej i monoterapii BEN.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z danymi przedstawionymi w statystykach Narodowego Funduszu Zdrowia, przeszczepienie autologiczne nie jest wykonywane u chorych na chłoniaka grudkowego (wśród kodów ICD-10 nie ma kodu C82) [20]. Ponadto zgodnie z zaleceniami z wytycznych klinicznych przeszczepienie może być wykonane jedynie u chorych bez poważnych chorób współistniejących i u których odnotowano odpowiedź na terapię ratującą (1-2 nawroty).

### **5.3. Opis komparatorów**

#### **5.3.1. Bendamustyna stosowana w monoterapii**

Opis komparatora wykonano na podstawie *ChPL Levact*® [17].

Produkt leczniczy Levact® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 3 września 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma GmbH [17].

Produkt Levact® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jeden ml koncentratu roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg chlorowodoru bendamustyną [17].

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianego komparatora.



**Tabela 13.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Levact®**

<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, cytostatyki alkilujące, kod ATC: L01AA09
<b>Działanie leku</b>	Chlorowodorek bendamustyny jest alkilującym lekiem przeciwnowotworowym. Działanie przeciwnowotworowe i cytobójcze tego leku wynika przede wszystkim z tworzenia wiązań krzyżowych pojedynczej i podwójnej nici kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA, ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> ) w drodze alkilacji. W rezultacie dochodzi do zaburzenia czynności macierzy DNA, syntezy i naprawy DNA.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Levact® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <u>Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu</u> – w monoterapii u chorych z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab;</li> <li>⊗ <u>Przewlekła białaczka limfocytowa</u> (stadium choroby B lub C wg klasyfikacji Bineta) – leczenie pierwszego rzutu u chorych, u których nie jest zalecane stosowanie schematów chemioterapii zawierających fludarabinę;</li> <li>⊗ <u>Szpiczak mnogi</u> (stadium II z progresją lub stadium III wg klasyfikacji Durie-Salmona) – leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z prednizonem, u chorych powyżej 65. roku życia, nie kwalifikujących się do zabiegu autologicznego przeszczepiania komórek macierzystych szpiku, u których obecność istotnej klinicznie neuropatii w czasie rozpoznania uniemożliwia leczenie schematami zawierającymi talidomid lub bortezomib</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	Levact® należy podawać we wlewie dożylnym przez 30 – 60 minut. Podawanie leku musi odbywać się pod nadzorem lekarza przeszkolonego i doświadczonego w stosowaniu leków cytostatycznych. Wyjściowe upośledzenie czynności szpiku może powodować zwiększoną toksyczność hematologiczną chemioterapii. Dlatego też leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli liczba leukocytów i(lub) płytek krwi jest mniejsza niż, odpowiednio 3000/ $\mu$ l lub 75 000/ $\mu$ l. We wskazaniu chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu odporne na rytuksymab (monoterapia) chlorowodorek bendamustyny należy podawać w dawce 120 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała w dniach 1 i 2 co 3 tygodnie.
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) w przypadku powolnego przebiegu chłoniaka nieziarniczego i wystąpienia: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oporności na rytuksymab;</li> <li>b) wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii;</li> <li>c) przeciwwskazań do podawania schematów leczenia zawierających antracykliny – leczenie I linii.</li> </ol>

Źródło: opracowano na podstawie *ChPL Levact®* [17]

### Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane chlorowodoru bendamustyny to objawy hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia), toksyczność dermatologiczna (reakcje nadwrażliwości), objawy ogólnoustrojowe (gorączka), objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) [17].

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące objawów niepożądanych uzyskane w badaniach klinicznych z zastosowaniem chlorowodorku bendamustyny [17].

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W grupie działań niepożądanych występujących z podobną częstością, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością [17].

**Tabela 14.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych**

	<b>Działania niepożądane ogółem</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia NOK*	Bardzo często
	Posocznica	Rzadko
	Pierwotne atypowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i niespecyficzne (w tym torbiele i polipy)	Zespół rozpadu guza	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia NOK*; trombocytopenia	Bardzo często
	Krwotok, niedokrwistość	Często
	Hemoliza	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości NOK*	Często
	Reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna	Rzadko
	Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bezsенność	Często
	Senność, bezgłos	Rzadko
	Zaburzenia smaku, parestezje, obwodowa neuropatia czuciowa, zespół antycholinergiczny, zaburzenia neurologiczne, ataksja, zapalenie mózgu	Bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Zaburzenia czynności serca takie jak palpacje, dławica piersiowa, zaburzenia rytmu	Często
	Wysiłek do osierdzia	Niezbyt często
	Tachykardia, zawał serca, niewydolność serca	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze	Często
	Ostra niewydolność krążenia	Rzadko
	Zapalenie żył	Bardzo rzadko

	<b>Działania niepożądane ogółem</b>	<b>Częstość występowania</b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zaburzenia czynności płuc	Często
	Włóknienie płuc	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	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 NOK*	Często
	Rumień, zapalenie skóry, świąd, wysypka	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zanik miesiączki	Często
	Bezpłodność	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby	Częstość nieznana
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	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, hipokaliemia

\*NOK – nieopisane w innej kategorii

Źródło: opracowano na podstawie *ChPL Levact*® [17]

Odnotowano niewielką liczbę przypadków zespołu Stevens-Johnsona oraz martwicy rozplywnej naskórka u chorych, którzy otrzymywali bendamustynę w skojarzeniu z allopurynolem lub w skojarzeniu z allopurynolem i rytuksymabem. Wskaźnik CD4/CD8 może być zmniejszony. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów [17].

U chorych z immunosupresją ryzyko zakażenia (np. wirusem półpaśca) może być zwiększone [17].

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu martwicy po przypadkowym podaniu pozanaczyniowym, martwicy rozplywnej naskórka, zespołu lizy guza oraz anafilaksji [17].

---

Istnieją doniesienia o rozwoju wtórnych nowotworów, m.in. zespołu mielodysplastycznego, chorób mieloproliferacyjnych, ostrej białaczki szpikowej oraz raka odoskrzelowego. Ich związek z leczeniem produktem Levact® nie został ustalony [17].

### **5.3.2. Wielolekowe schematy chemioterapii**

W ramach niniejszej analizy, jako komparatory dla obinutuzumabu wskazano oprócz bendamustyny stosowanej w monoterapii, także następujące wielolekowe schematy chemioterapii: CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE.

W tabeli poniżej przedstawiono opis poszczególnych substancji wchodzących w skład wymienionych schematów wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania w Polsce.

---

Tabela 15.

**Charakterystyka substancji wchodzących w skład schematów chemioterapii rozważanych, jako komparatory dla produktu leczniczego Gazyvaro® (wraz z analizą sposobu finansowania i poziomu odpłatności)**

Opcja terapeutyczna	Charakterystyka	Sposób finansowania i poziom odpłatności
Cisplatyna	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe, związki platyny <b>Kod ATC:</b> L 01 XA 01</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 19.03.2012 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p> <p><b>Działanie leku:</b> Cisplatyna hamuje syntezę DNA przez tworzenie wiązań krzyżowych w obrębie i pomiędzy nićmi DNA. Na aktywność przeciwnowotworową składają się również inne działania leku, takie jak wzmocnienie immunogenności nowotworu. Działanie onkolityczne cisplatyny może być porównane z działaniem czynników alkilujących. Cisplatyna posiada także właściwości immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i działanie przeciwbakteryjne.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Produkt leczniczy Cisplatin-Ebewe® przeznaczony jest do stosowania w ramach chemioterapii skojarzonej nowotworów złośliwych jajnika i jądra i chemioterapii nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> w ramach chemioterapii skojarzonej dawka cisplatyny wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m<sup>2</sup>, co 3 do 4 tygodni. Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, cisplatyna jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
Cyklofosfamid	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe immunomodulujące, leki alkilujące, analogi iperytu azotowego <b>Kod ATC:</b> L 01 AA 01</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 1 września 1993 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Baxter Polska Sp. z o.o.</p> <p><b>Działanie leku:</b> działanie cytotoksyczne cyklofosfamidu polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami a DNA. Alkilacja powoduje fragmentacje łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w chłoniakach złośliwych (tj. chłoniak nieziarniczy, ziarnica złośliwa, szpiczak mnogiej). Pozostałe wskazania obejmują: lite guzy złośliwe wywołujące (lub nie) przerzuty (np.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, cyklofosfamid jest finansowany w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>

	<p>rak jajnika, rak piersi, kostniakomięsak), białaczki i leczenie immunosupresyjne w przeszczepieniach organów.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> dawki i czas trwania leczenia zależą od wskazania, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia i wyników badań kontrolnych.</p>	
Cytarabina	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> antymetabolit (analog pirymidyny) <b>Kod ATC:</b> L 01 BC 01</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 28 maja 1999 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p> <p><b>Działanie leku:</b> cytarabina należy do grupy leków przeciwnowotworowych o specyficznym działaniu na komórki w fazie S podziału komórkowego. Cytarabina wykazuje działanie cytotoksyczne wobec szeregu proliferujących komórek ssaków.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Cytarabina może być stosowana zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu początkowym oraz podtrzymującym w złośliwych chłoniakach nieziarniczych ostrych białaczkach szpikowych, ostrych białaczkach limfoblastycznych i naciekach białaczkowych w ośrodkowym układzie nerwowym.</p> <p>Leczenie dużymi dawkami stosuje się w opornych na leczenie chłoniakach nieziarniczych, opornych na leczenie ostrych białaczkach szpikowych, opornych na leczenie ostrych białaczkach limfoblastycznych i przełomie blastycznym w przewlekłej białaczce szpikowej.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> w leczeniu chłoniaków nieziarniczych u dorosłych cytarabina podawana jest w ramach terapii skojarzonej, zazwyczaj w dawce 300mg/m<sup>2</sup>/dobę w 8.dniu cyklu leczenia. Lek podawany jest dożylnie lub podskórnie.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, cytarabina jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
Deksametazon	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> glikokortykosteroidy <b>Kod ATC:</b> H 02 AB</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 20 grudnia 1972 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p> <p><b>Działanie leku:</b> deksametazon to syntetyczny hormon kory nadnerczy z grupy glikokortykosteroidów, o długim i silnym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwgorączkowym i immunosupresyjnym.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Deksametazon wskazany jest w leczeniu chorób reagujących na leczenie glikokortykosteroidami oraz pomocniczo w kontroli obrzęku mózgu. Wskazanie pozarejestracyjne obejmuje: nowotwory złośliwe – leczenie wspomagające i premedykację.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> dawki ustala się indywidualnie w zależności od ciężkości choroby oraz reakcji chorego na leczenie. Dorośli zwykle od 0,5 mg do 10 mg na dobę zależnie od rodzaju choroby. Lek podawany jest doustnie.</p>	<p>Finasowanie w nowotworach złośliwych - leczenie wspomagające i premedykacja.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>



<p>Dokсорubicyna</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe i immunomodulacyjne; antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne <b>Kod ATC:</b> L 01 DB 01</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 20 lipca 1999 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p> <p><b>Działanie leku:</b> Przeciwnowotworowe działanie dokсорubicyny wykazano na kilku modelach zwierzęcych. Chocіaż skuteczność dokсорubicyny została potwierdzona u ludzi, nie ustalono jednoznacznie mechanizmu przeciwnowotworowego działania dokсорubicyny i innych antracyklin. Proponowano trzy podstawowe mechanizmy biochemiczne: wstawki w DNA, wiązanie z błonami i aktywacja metaboliczna poprzez redukcję.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Dokсорubicyna jest stosowana w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych. Pozostałe wskazania obejmują: mięsaki tkanek miękkich i pochodzące z tkanki kostnej, ziarnicę złośliwą, ostrą białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę szpikową, raka tarczycy, raka piersi, raka jajnika, raka pęcherza moczowego, raka drobnokomórkowego płuc i neuroblastomę.</p> <p>Stosowanie leku daje wyraźne korzyści w leczeniu: szpiczaka mnogiego, raka endometrium, raka szyjki macicy, guza Wilmsa, guzów głowy i szyi, raka żołądka, raka trzustki, raka gruczołu krokowego, raka jądra i raka wątroby.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Dokсорubicynę można podawać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym 2 – 5 minut albo w infuzji dożylny z roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%, roztworem glukozy o stężeniu 5% (m/v) albo roztworem do infuzji dożylnych, zawierającym chlorek sodu i glukozę. Najczęściej zalecana dawka dokсорubicyny w monoterapii wynosi 60 – 75 mg/m<sup>2</sup> w infuzji dożylny, podawana co trzy tygodnie. Podczas podawania produktu leczniczego jednocześnie z innymi lekami cytotoksycznymi o podobnym działaniu toksycznym dawkę należy zmniejszyć.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, dokсорubicyna jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarnicznego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
<p>Etopozyd</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny <b>Kod ATC:</b> L 01 CB 01</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 18 czerwca 2013 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Actavis Group PTC ehf.</p> <p><b>Działanie leku:</b> Etopozyd jest półsyntetyczną pochodną podofilotoksyny. Etopozyd wykazuje działanie cytotoksyczne hamujące topoizomerazy II, enzymu rozszczepiającego dwa łańcuchy DNA podczas transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Etopozyd stabilizuje kompleks utworzony przez połączenie fragmentu białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy podwójnego łańcucha cząstki DNA.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, etopozyd jest finansowany w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarnicznego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>



	<p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Produkt leczniczy Etoposid Actavis® jest wskazany w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc w skojarzeniu z innymi cytostatykami.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Etopozyd jest przeznaczony do podawania wyłącznie w postaci powolnego wlewu dożylnego. Zazwyczaj stosowana dawka etopozydu to 60-100 mg/m<sup>2</sup>, podawane w powolnym wlewie dożylnym (przez 30 do 60 minut) przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka nie może przekroczyć 400 mg/m<sup>2</sup> przez cały cykl leczenia.</p>	
<p>Fludarabina</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe <b>Kod ATC:</b> L 01 BB 05</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 12 grudnia 2007 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.</p> <p><b>Działanie leku:</b> Fosforan fludarabiny ulega szybkiej defosforylacji do 2F-ara-A, który jest wychwytywany przez komórki, a następnie w ich wnętrzu fosforylowany przez kinazę deoksycytydynową do czynnego trifosforanu 2F-ara-ATP. Wykazano, że metabolit ten hamuje syntezę DNA.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Produkt leczniczy Fludarabine Teva® jest wskazany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej u chorych z rezerwą szpiku kostnego.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Zdecydowanie zaleca się podawanie fludarabiny tylko dożylnie. Zalecana dawka wynosi 25 mg fosforanu fludarabiny/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawane dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni w odstępach co 28 dni. Zaleca się podawanie fludarabiny aż do czasu uzyskania odpowiedzi (zazwyczaj 6 kursów). Następnie należy zakończyć leczenie.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, fludarabina jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
<p>Gemcytabina</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> analogi pirymidyny, <b>Kod ATC:</b> L 01 BC 05</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 17 maja 2012 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Accord Healthcare Limited</p> <p><b>Działanie leku:</b> Gemcytabina wykazywała znaczne działanie cytotoksyczne na różnorodnych hodowlach mysich i ludzkich komórek nowotworowych. Jej działanie jest swoiste dla określonej fazy tak, że gemcytabina przede wszystkim niszczy komórki, w których zachodzi synteza DNA (faza S) i w określonych warunkach uniemożliwia przejście komórki z fazy G1 do fazy S.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Gemcytabina jest wskazana do stosowania w leczeniu chorych z rakiem gruczołowym trzustki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, chorych z rakiem pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami i jako leczenie I rzutu u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii, gemcytabina jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego) w przypadku chorych z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>

	<p>Gemcytabina w skojarzeniu z karboplatiną jest wskazana do stosowania w leczeniu chorych z nabłonkowym rakiem jajnika w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu terapii I rzutu opartej na związkach platyny, które wystąpiło po co najmniej 6 miesięcznym okresie bez nawrotu choroby.</p> <p>Gemcytabina w połączeniu z paklitaksellem, jest wskazana do stosowania w leczeniu wznowy miejscowej raka piersi lub raka piersi z przerzutami, niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po niepowodzeniu chemioterapii uzupełniającej/przedoperacyjnej.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> dawkowanie zależy od wskazania. Lek podawany jest w postaci infuzji.</p>	
<p><b>Ifosfamid</b></p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe, alkilujące, <b>Kod ATC:</b> L 01 AA 06</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 3 czerwca 1981 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Baxter Polska Sp. z o.o.</p> <p><b>Działanie leku:</b> Cytotoksyczny efekt działania ifosfamid polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodwuestrowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega faza G2.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Ifosfamid jest stosowany w leczeniu chłoniaka złośliwego nieziarniczego – w chemioterapii skojarzonej u chorych z chłoniakami złośliwymi nieziarnicznymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne leczenie i w leczeniu skojarzonym u chorych z nawrotowymi guzami.</p> <p>Ifosfamid jest także stosowanych we wskazaniach obejmujących: raka jądra, raka jajnika, raka szyjki macicy, raka piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, drobnokomórkowy rak płuca, mięsaki tkanek miękkich, mięsaki Ewinga i ziarnicę złośliwą.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Dawkowanie należy ustalić indywidualnie u każdego chorego, z uwzględnieniem jego stanu zdrowia i obrazu morfologii krwi. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami o równie silnym działaniu toksycznym może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy cyklami leczenia. Cykle leczenia można powtarzać, co 3-4 tygodnie. Czas trwania leczenia i przerw pomiędzy kolejnymi cyklami zależy od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia chorego, wyników badań laboratoryjnych i parametrów morfologicznych krwi.</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, ifosfamid jest finansowany w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
<p><b>Karboplatyna</b></p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> leki przeciwnowotworowe, preparaty zawierające platynę <b>Kod ATC:</b> L 01 XA 02</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 27.10.1999 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG</p>	<p>Zgodnie z Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, karboplatyna jest</p>

	<p><b>Działanie leku:</b> Karboplatyna jest lekiem przeciwnowotworowym. Wykazano jej działanie w doświadczeniach na hodowlach mysich i ludzkich linii komórkowych. Karboplatyna, podobnie jak cisplatyna, wywołuje zmiany subhelikalnej konformacji DNA.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Produkt leczniczy Carboplatin Ebewe® w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, jest wskazany w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca oraz zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego (jako leczenie pierwszego rzutu lub jako leczenie drugiego rzutu, po niepowodzeniu leczenia innymi lekami).</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Tylko do podawania dożylnego. Dotychczas nieleczeni dorośli chorzy z prawidłową czynnością nerek otrzymują karboplatyna w dawce 400 mg/m<sup>2</sup>, w postaci krótkotrwałej infuzji dożylnej (podawanej przez 15 do 60 min).</p>	<p>finansowana w <i>Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZEŚĆ A</i>.</p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
<p>Prednizon</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> glikokortykosteroidy <b>Kod ATC:</b> H 02 AB 07</p> <p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 28 sierpnia 1990 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.</p> <p><b>Działanie leku:</b> Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Jest on związkiem nieaktywnym, a znaczenie kliniczne ma powstający w wątrobie metabolit prednizonu - prednizolon, glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwzapalnym. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Prednizon jest wskazany w ramach leczenia paliatywnego (łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym) w białaczce i chłoniakach u dorosłych oraz ostrej białaczce u dzieci.</p> <p>Pozostałe wskazania obejmują choroby układu endokrynnego, choroby alergiczne o ciężkim przebiegu, odporne na inne metody leczenia, kolagenozy, choroby skóry i błon śluzowych, choroby przewodu pokarmowego, choroby układu krwiotwórczego choroby neurologiczne, choroby oka, choroby układu oddechowego i choroby reumatyczne.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Po uzyskaniu pożądanego efektu leczniczego wskazane jest stopniowe zmniejszanie dawki do najmniejszej dawki skutecznej. Przeciętnie stosowane dawki - dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę.</p>	<p>Finansowanie w nowotworach złośliwych.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie/ryczałt</p>
<p>Winkrystyna</p>	<p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b> środki przeciwnowotworowe, alkaloidy <i>Vinca</i> i analogi <b>Kod ATC:</b> L 01 CA 02</p>	<p>Zgodnie z <i>Zarządzeniem Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w</i></p>

	<p><b>Data dopuszczenia do obrotu:</b> 28 kwietnia 1999 r.  <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Gedeon Richter Plc.</p> <p><b>Działanie leku:</b> Winkrystyna, alkaloid pochodzenia roślinnego (<i>Catharanthus roseus</i>), jest cytotatykiem hamującym tworzenie się w komórce wrzeciona kariokinetycznego, co prowadzi to zatrzymania mitozy w stadium metafazy. Winkrystyna wiążąc się z wewnątrzkomórkowym białkiem – tubuliną i hamuje powstawanie mikrotubuli biorących udział w procesie mitozy. W komórkach nowotworowych hamuje wybiórczo mechanizmy naprawy DNA.</p> <p><b>Zarejestrowane wskazanie:</b> Winkrystyna stosowana jest w monoterapii lub jako jeden ze składników skojarzonego leczenia cytotatycznego we wszystkich histopatologicznych podtypach i stadiach klinicznych chłoniaka nieziarniczego. Pozostałe wskazania obejmują: ostrą białaczkę limfoblastyczną, chorobę Hodgkina (ziarnicę złośliwą), mięśniakomięsaka prążkowanego, mięsaki kości i tkanek miękkich, mięsaka Ewinga, nerwiaka niedojrzałego (neuroblastoma), guza Wilmsa, raka sutka, raka drobnokomórkowego płuc i większość guzów litych u dorosłych w chemioterapii skojarzonej.</p> <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania:</b> Produkt leczniczy wyłącznie do podawania dożylnego. Całkowita dawka winkrystyny użyta w trakcie jednego kursu leczenia nie powinna przekraczać 10 do 12 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała.</p>	<p><i>zakresie chemioterapia, winkrystyna jest finansowana w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii CZĘŚĆ A.</i></p> <p>Finasowanie w ramach katalogu chemioterapii w leczeniu chorych na chłoniaka nieziarniczego guzkowego (grudkowego).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatnie</p>
--	--	---

Źródło: opracowano na podstawie *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych, Zarządzenia Nr 68/2016/DGL* oraz Charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych [6,7,8, 9,10,11,12,13,14,16,18,19,38,48]

### 5.3.3. ASCT

Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w rozdziale 5.2, komparatorem dla analizowanej interwencji są leki przeciwnowotworowe (bendamustyna podawana w monoterapii oraz schematy CHOP, CVP, DHAP, ESHAP, FC, GDP, ICE), po których, u chorych odpowiadających na leczenie prowadzi się obserwację lub stosuje się przeszczepienie autologiczne.

Autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych stanowi jedną z dwóch opcji transplantacji tego typu komórek, w którym wykorzystuje się własne komórki macierzyste chorego [42].

Celem przeszczepienia jest zniszczenie komórek nowotworowych oraz wymiana komórek macierzystych szpiku kostnego i odbudowa zdrowego szpiku. Na procedurę przeszczepienia składają się: zastosowanie chemioterapii ratunkowej i/lub radioterapia, a następnie zbiórka komórek krwiotwórczych. Komórki te pobiera się gdy chory jest w stadium remisji po wcześniejszym leczeniu, następnie są one zamrażane i przechowywane do czasu przeszczepienia. Następnie przeprowadza się leczenie kondycjonujące mieloablacyjne z następującym po nim przeszczepieniem – reinfuzja komórek krwiotwórczych [27, 44, 47].

Celem terapii ratunkowych jest uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie – całkowitej lub częściowej remisji, po uzyskaniu, której można rozważać kondycjonowanie (z wykorzystaniem wysokodawkowej chemioterapii i/lub radioterapii). Kondycjonowanie odgrywa kluczową rolę w procedurze. Stanowi leczenie, którego celem jest utrzymanie długotrwałej kontroli nad chorobą lub wyleczenie (poprzez zniszczenie komórek krwiotwórczych szpiku) [27,29,47].

Wybór schematu terapii ratunkowej oraz kondycjonowania zależy od aktualnej sytuacji klinicznej chorego [47].

W przeszczepieniach autologicznych istnieje niewielkie ryzyko rozwoju choroby przeszczep-przeciw-gospodarzowi, ponieważ wymienione komórki macierzyste są własnymi komórkami chorego. Jednakże w autologicznych przeszczepieniach istnieje ryzyko, że niektóre komórki, które wprowadzono z powrotem do organizmu chorego nadal są komórkami nowotworowymi [43].

---

Autologiczne przeszczepienie stosowane jest w leczeniu:

- ⊗ chłoniaków nieziarnicznych;
- ⊗ chłoniaka Hodgkina;
- ⊗ szpiczaka mnogiego;
- ⊗ ostrej białaczki szpikowej;
- ⊗ nerwiaka zarodkowego;
- ⊗ nowotworów zarodkowych;
- ⊗ chorób autoimmunologicznych (tj. toczeń rumieniowaty układowy);
- ⊗ amyloidozy [42].

Autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ICD-9 41.0) jest finansowane w ramach leczenia szpitalnego, które reguluje *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego* [37].

---



---

## 6. Niezaspokojone potrzeby chorych

Schematy chemioterapii zawierające rytuksymab najczęściej stosowane są jako leczenie z wyboru u chorych na FL. Jednak chłoniak grudkowy (zwłaszcza w stopniu zaawansowanym) jest uważany za nieuleczalny i u chorych występują okresy remisji i nawrotów choroby, a czas odpowiedzi na leczenie ulega skróceniu przy każdym kolejnym nawrocie choroby. U niektórych chorych, u których wystąpiła progresja lub nawrót choroby po terapii RYT mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła mniej niż 1 rok [36].

Należy zauważyć, że liczba chorych wykazujących oporność na terapię rytuksymabem systematycznie wzrasta. Brak jest obecnie ujednoczonego standardu postępowania u chorych na FL opornych na rytuksymab. Liczba opcji terapeutycznych dostępnych dla tej grupy chorych jest obecnie ograniczona [36]. Bendamustyna wykazuje skuteczność w leczeniu chorych na iNHL opornych na RYT, ale okresy remisji u chorych leczonych BEN są stosunkowo krótkie [21]. Dlatego też w tej grupie chorych istnieje znaczna niezaspokojona potrzeba chorych odnośnie wprowadzenia nowych skutecznych terapii wpływających na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na leczenie, a więc i wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa i braku negatywnego wpływu na jakość życia chorych [36].

Obinutuzumab to pierwsze w swojej klasie rekombinowane, humanizowane, glikozylowane przeciwciało monoklonalne typu II skierowane przeciwko CD20 podklasy immunoglobulin G1, otrzymywane metodą inżynierii genetycznej. W porównaniu do przeciwciał typu I np. rytuksymabu, obinutuzumab - przeciwciało typu II - charakteryzuje się większą zdolnością indukowania bezpośredniej śmierci komórkowej, przy jednoczesnym ograniczeniu CDC, po zastosowaniu równoważnej dawki. Zastosowanie innowacyjnej terapii skojarzonej OBI i BEN pozwala na połączenie działania terapii celowanej na antygen CD20 i chemioterapii [36].

---



---

## 7. Efekty zdrowotne

AOTMiT [4] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊗ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

W ramach analizy klinicznej dla obinutuzumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia związana z chorobą (czas do pogorszenia jakości życia, częstość występowania poprawy lub pogorszenia jakości życia);
- ⊗ przeżycie wolne od progresji choroby (czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz częstość występowania progresji choroby);
- ⊗ przeżycie całkowite chorych (czas przeżycia całkowitego chorych, częstość występowania zgonu);
- ⊗ odpowiedź na leczenie (częstość występowania całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie, czas trwania odpowiedzi na leczenie, obecność choroby resztkowej);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

---

---

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT [4] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona zostanie w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [4] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [4] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

---

---

## 8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [4], *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* [40] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [28].

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).

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii istnieje badanie *GADOLIN*

---

(publikacja *Sehn 2016*). Jest to randomizowane, otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy, prowadzone z udziałem 396 chorych na indolentne chłoniaki nieziarnicze, opornych na leczenie rytuksymabem. Badanie to umożliwi bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa obinutuzumabu stosowanego w skojarzeniu z bendamustyną (leczenie indukcyjne) oraz obinutuzumabu stosowanego w monoterapii (leczenie podtrzymujące) względem bendamustyny stosowanej w monoterapii, po której chorzy poddani są obserwacji. Dla pozostałych komparatorów prawdopodobnie konieczne będzie przeprowadzenie porównania pośredniego lub wykonanie zestawienia wyników z badań jednoramiennych bądź pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

## 9. Kierunki analiz

### 9.1. Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych. Natomiast w etapie II – przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji i wybranych komparatorów w populacji docelowej.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [4], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukana zostanie baza *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto,

---

doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>11</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków), URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Upssala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 9.1. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce obinutuzumabu w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek

---

<sup>11</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

---

stosowany w ramach *Programu Lekowego*: leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C 82).

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Gazyvaro® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [46] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [40].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY ang. *quality-adjusted life year* – liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany model udostępniony przez Zamawiającego. W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto QALY.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

---

---

## 9.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym w rozważanym wskazaniu, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach *Programu Lekowego*: leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C 82).. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Gazyvaro® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek Gazyvaro® będzie stosowany w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Gazyvaro® w przedstawionym wskazaniu.

---



## 10. Załączniki

### 10.1. Projekt Programu Lekowego

#### LECZENIE CHŁONIAKA GRUDKOWEGO OBINUTUZUMABEM (ICD-10 C 82)

<p><b>Cel programu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wydłużenie czasu przeżycia całkowitego i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby;</li> <li>wydłużenie czasu trwania remisji choroby i kontrola objawów;</li> <li>poprawa jakości życia chorych.</li> </ul>		
<p><b>Opis problemu medycznego:</b></p> <p>Chłoniak grudkowy (FL, ang. <i>follicular lymphoma</i>) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. FL jest nowotworem o wieloletnim przebiegu, postępującym powoli, z okresami remisji i nawrotów lub progresji. Indolentne chłoniaki nieziarnicze uznawane są za nieuleczalne, dlatego też głównym celem leczenia jest wydłużenie okresów remisji choroby. W Polsce mediana wieku chorych przy rozpoznaniu FL wynosi 60 lat. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne na szyi, pod pachami, i/lub w okolicach pachwin. W przebiegu FL często stwierdza się zajęcie innych narządów limfatycznych, na przykład śledziony oraz narządów pozalimfatycznych takich jak skóra, przewód pokarmowy, przydatki, oczy czy piersi. Chłoniak grudkowy jest drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem typu nieziarniczego w Europie Zachodniej i Stanach Zjednoczonych, stanowiącym ponad 35% wszystkich przypadków chłoniaków nieziarnicznych i 70% przypadków chłoniaków indolentnych. Roczna zapadalność na FL wynosi 3-5 przypadków na 100 000 osób.</p>		
<b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO*</b>		
<b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>	<b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>	<b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Do leczenia kwalifikowani są pacjenci z chłoniakiem grudkowym, spełniający łącznie wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 roku życia;</li> <li>potwierdzony histologicznie chłoniak złośliwy typu grudkowego;</li> <li>brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po</li> </ol>	<p><b>Dawkowanie</b></p> <p><b>1) Chłoniak złośliwy typu grudkowego - leczenie indukcyjne</b></p> <p><i>Leczenie indukcyjne (w skojarzeniu z bendamustyną)</i></p> <p><i>Cykl 1</i></p> <p>Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu,</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>2) ocena wydolności nerek i wątroby (kreatynina, eGFR, kwas moczowy, AST, ALT, bilirubina całkowita)</li> <li>3) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> </ol>

<p>leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) stan ogólny według WHO 0 - 2;</li> <li>5) wyrównana niewydolność krążenia lub niewydolność wieńcowa (jeżeli występują);</li> <li>6) ujemny wynik badań na obecność HBsAg i HbCAb, a w przypadku dodatniego wyniku HBsAg lub HbCAb przed rozpoczęciem leczenia konieczna konsultacja przez lekarza hepatologa lub lekarza chorób zakaźnych.</li> </ol> <p><b>2. Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) aktywność AST lub ALT przekraczająca ponad 5 razy wartość górnej granicy normy;</li> <li>2) stężenie bilirubiny przekraczające 3 razy wartość górnej granicy normy;</li> <li>3) czynne ciężkie zakażenia;</li> <li>4) ciąża.</li> </ol> <p><b>3. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu. Maksymalny czas leczenia indukcyjnego wynosi 6 cykli, zaś maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.</p> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na obinutuzumab, którykolwiek ze składników preparatu lub na białka mysie; (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.);</li> <li>2) wystąpienie powikłań narządowych 4. stopnia;</li> <li>3) progresja choroby w trakcie leczenia;</li> <li>4) potwierdzone rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii;</li> <li>5) ciąża.</li> </ol>	<p>8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p><i>Cykle 2-6</i> Zalecaną dawkę obinutuzumabu - 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Bendamustyna w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> podaje się dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia (<i>cykle 1-6</i>). Dopuszcza się redukcję dawki zgodnie z zapisem w ChPL.</p> <p><b>2) Chłoniak złośliwy typu grudkowego - leczenie podtrzymujące</b></p> <p>Obinutuzumab w dawce 1000 mg w monoterapii podaje się raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4) badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb.</li> <li>5) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym.</li> </ol> <p>Badania stosownie do wskazań lekarskich podczas diagnostyki chłoniaka w danej lokalizacji.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia</b></p> <p>Badanie przeprowadzane przed każdym podaniem leku:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi obwodowej ze wzorem odsetkowym;</li> <li>2) stężenie kreatyniny;</li> <li>3) stężenie kwasu moczowego;</li> <li>4) elektrolity (stężenie sodu i potasu);</li> <li>5) aktywność AST, ALT;</li> <li>6) stężenie bilirubiny;</li> </ol> <p>Badanie przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukcyjnego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> </ol> <p><b>3. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez Oddział Wojewódzki NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie</li> </ol>
--	---	--

---

		elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.
--	--	--

\*AST, ang. *aspartate aminotransferase* – aminotransferaza asparaginowa; ALT ang. *alanine aminotransferase* – aminotransferaza alaninowa; CTCAE ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych; eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate* – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; PET, ang. *positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna; NMR, ang. *nuclear magnetic resonance* – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego

---

Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

[REDACTED]

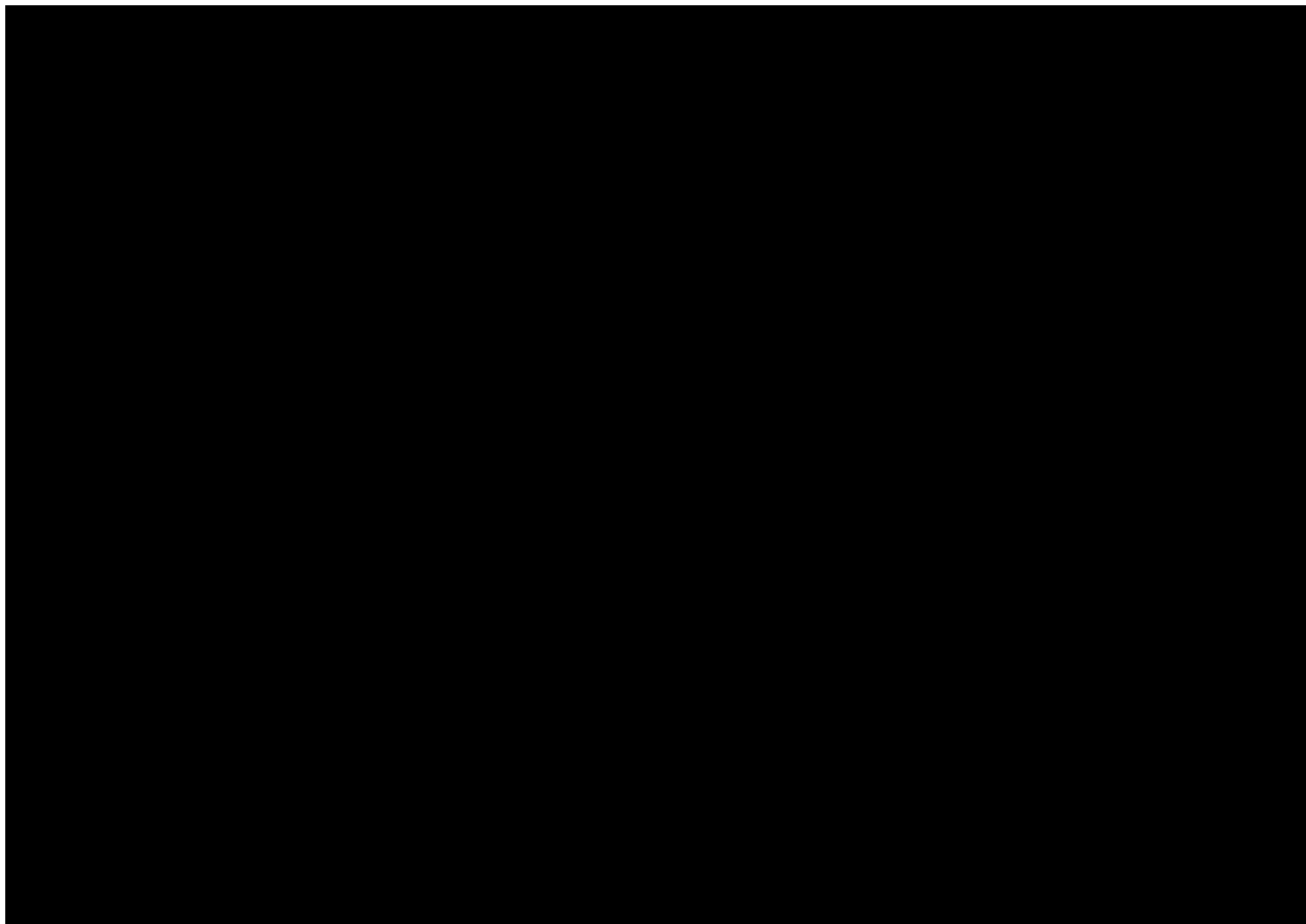
[REDACTED]

[REDACTED]

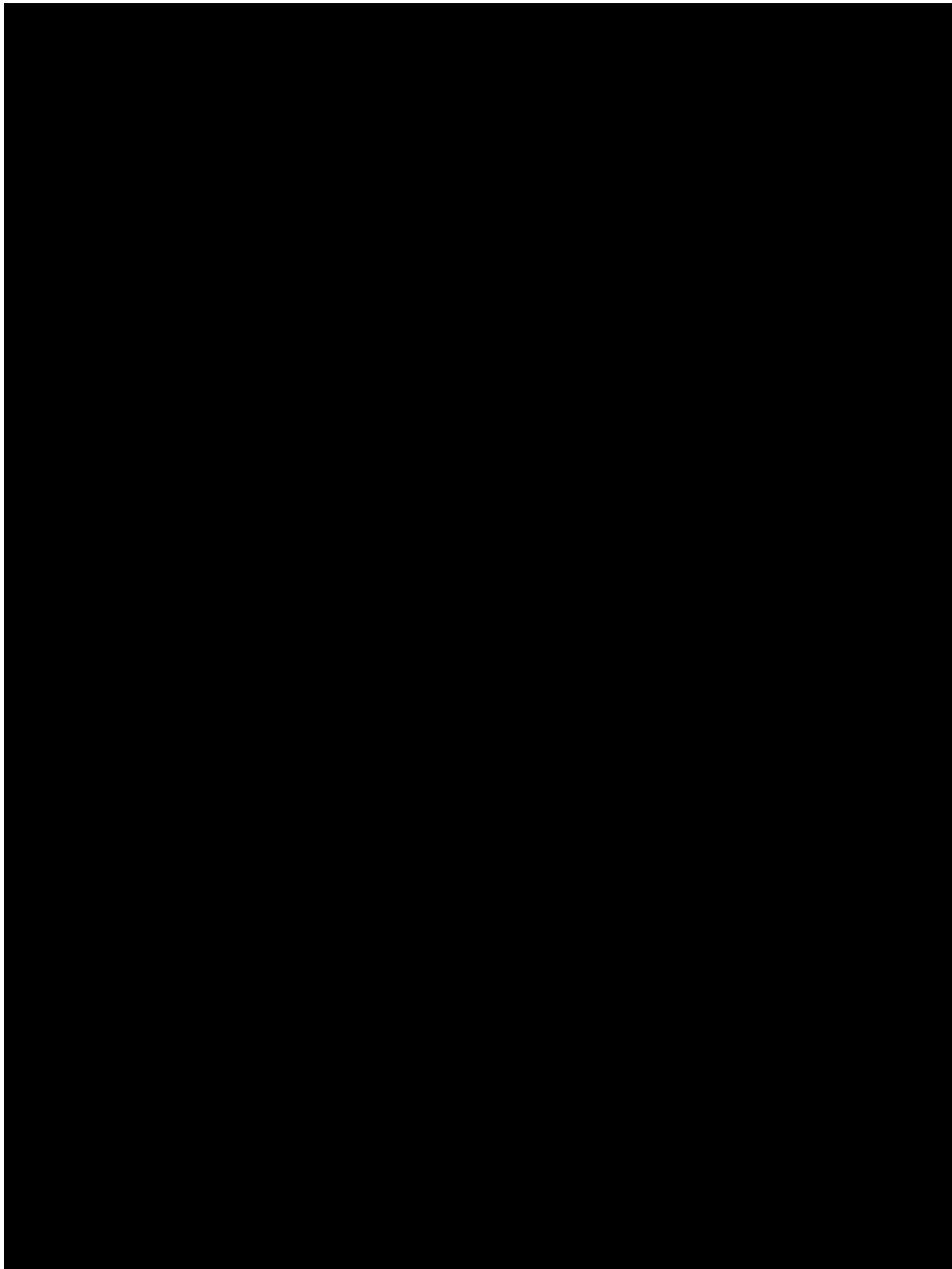
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

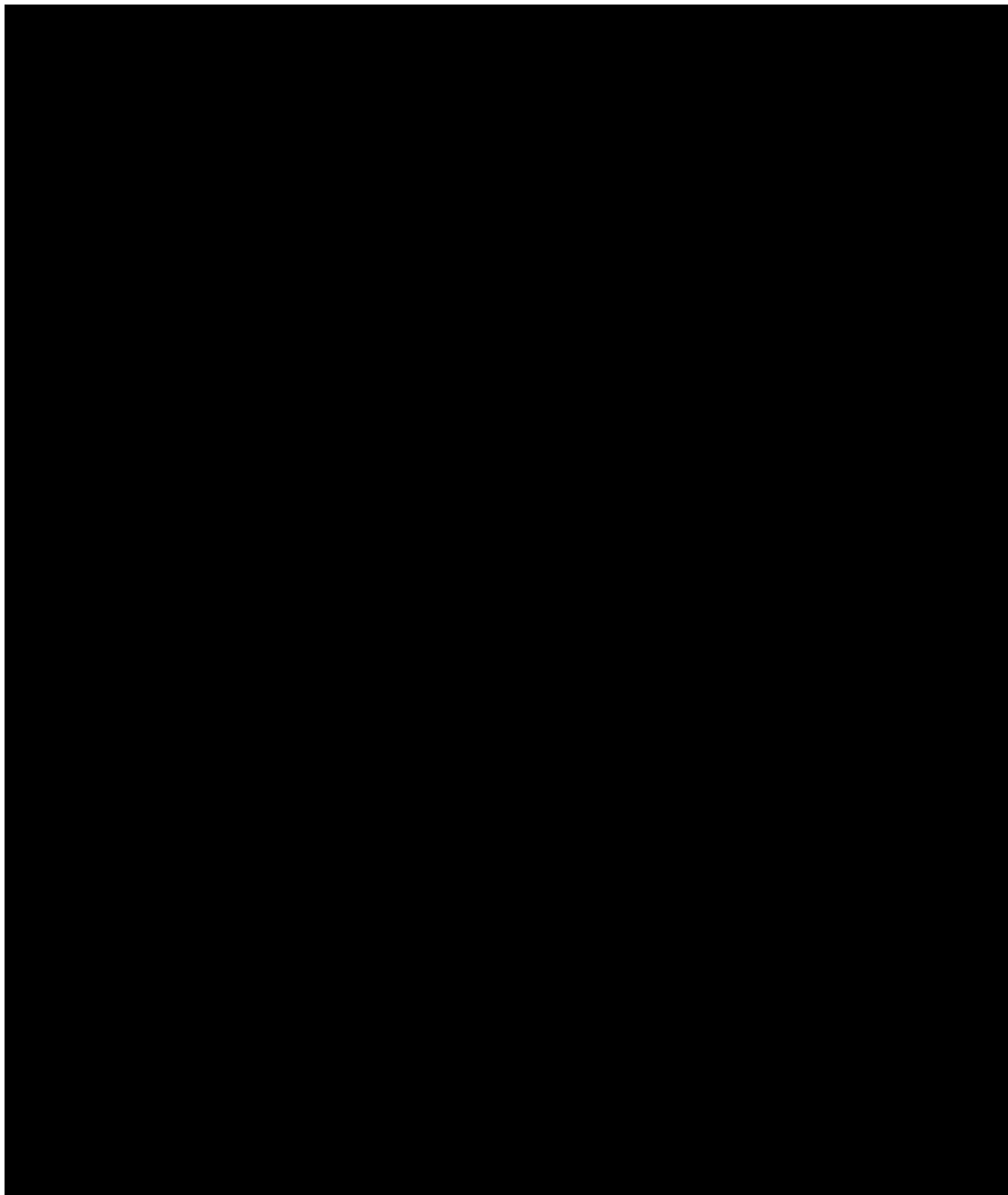


Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

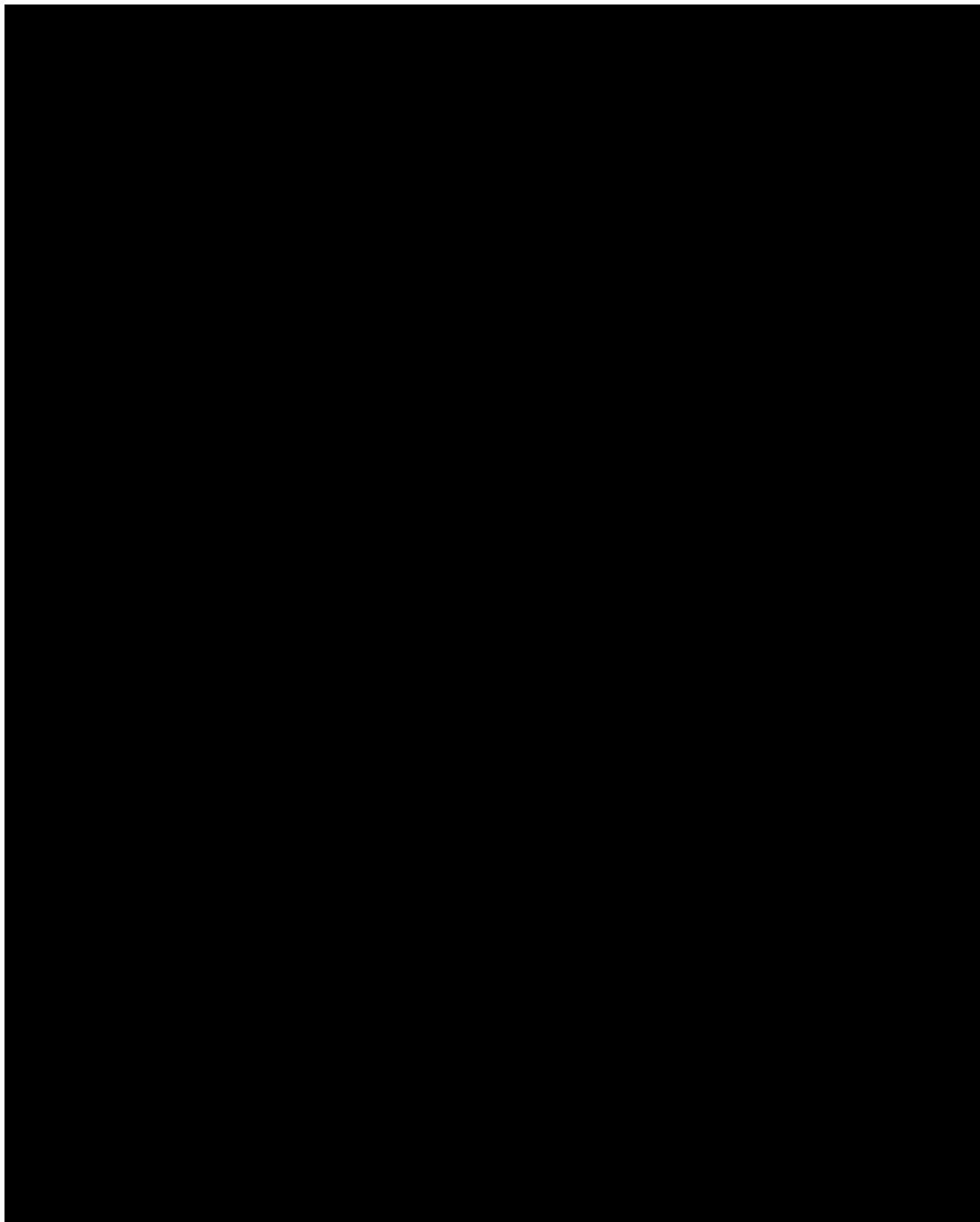




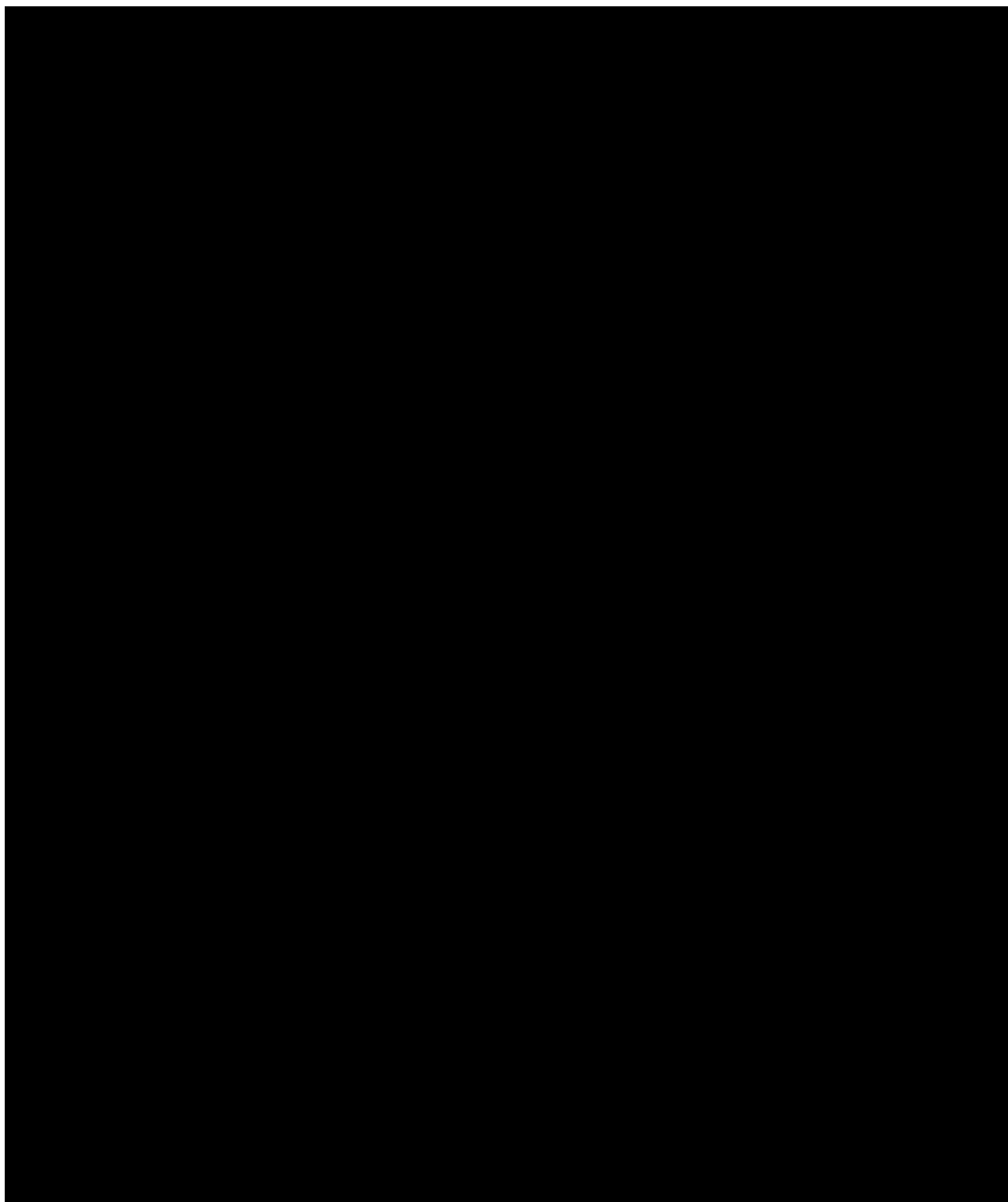
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



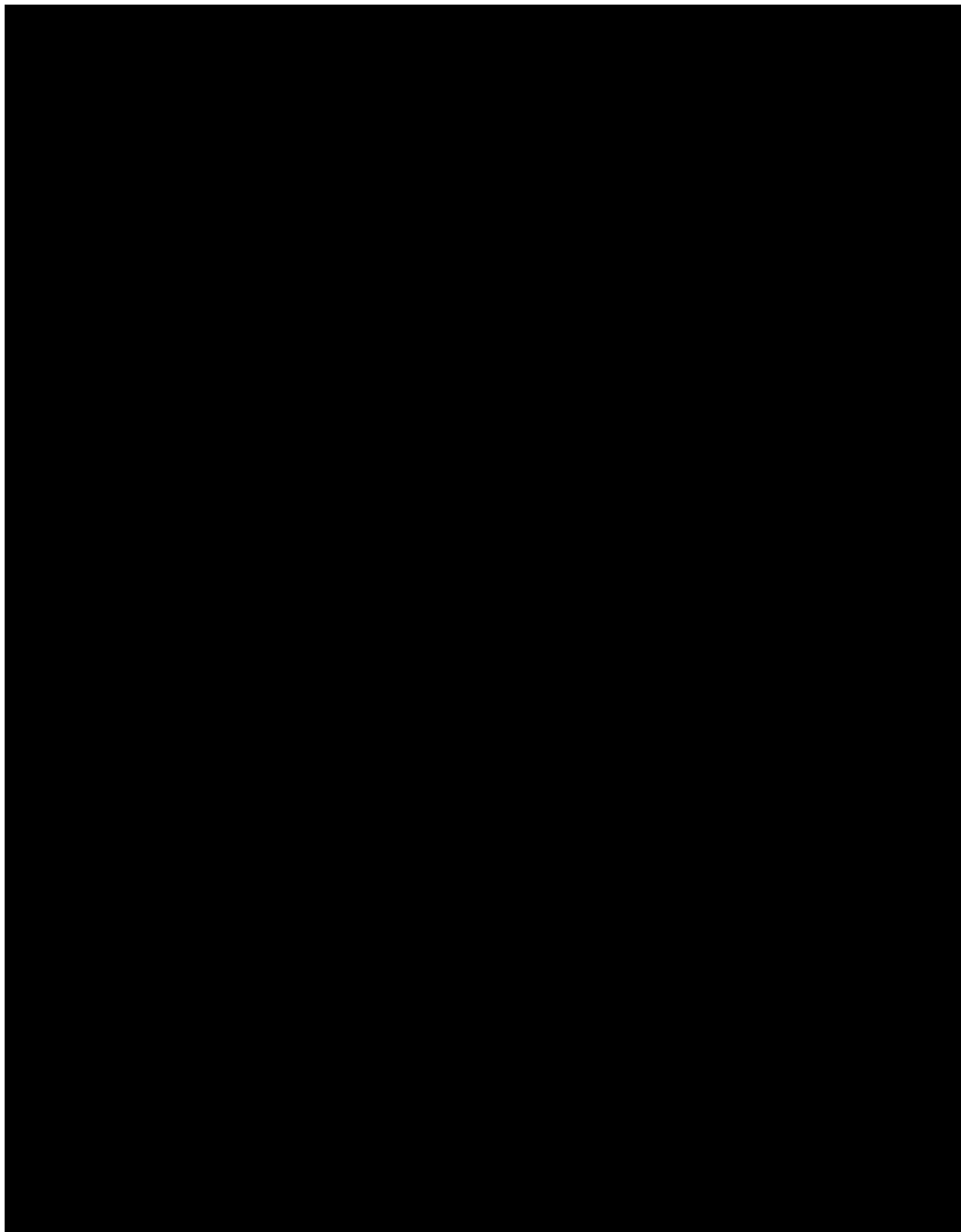
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



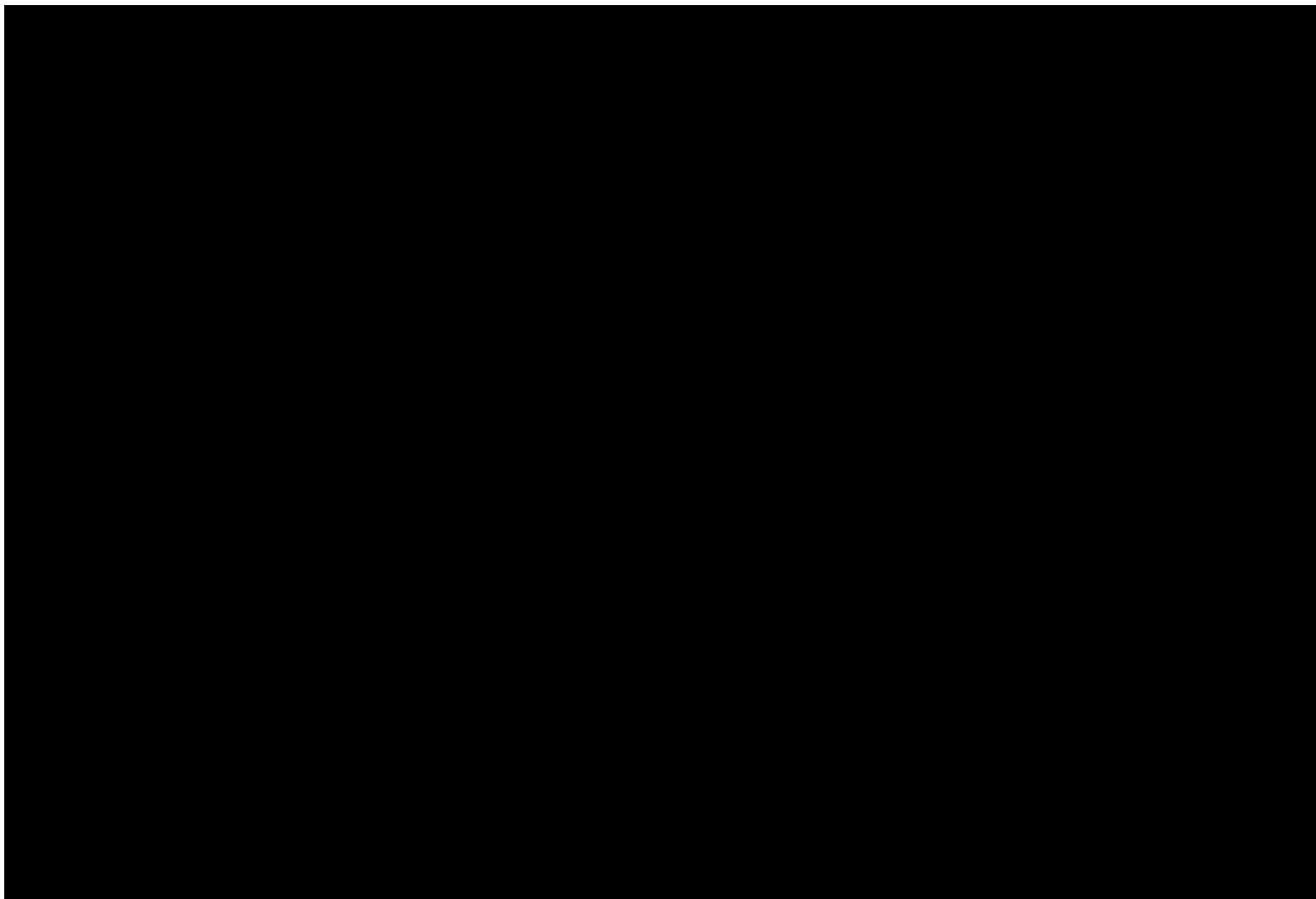
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



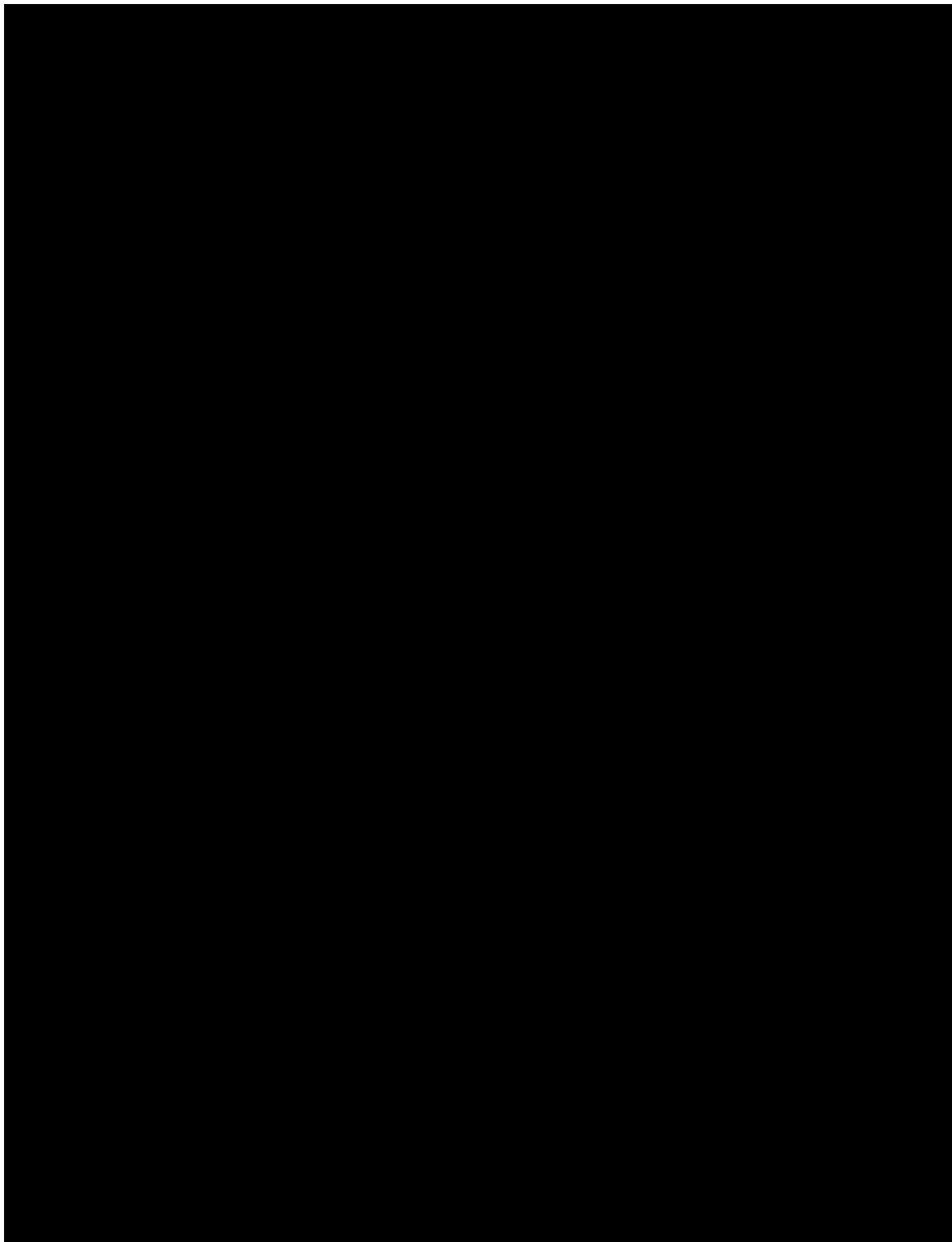
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



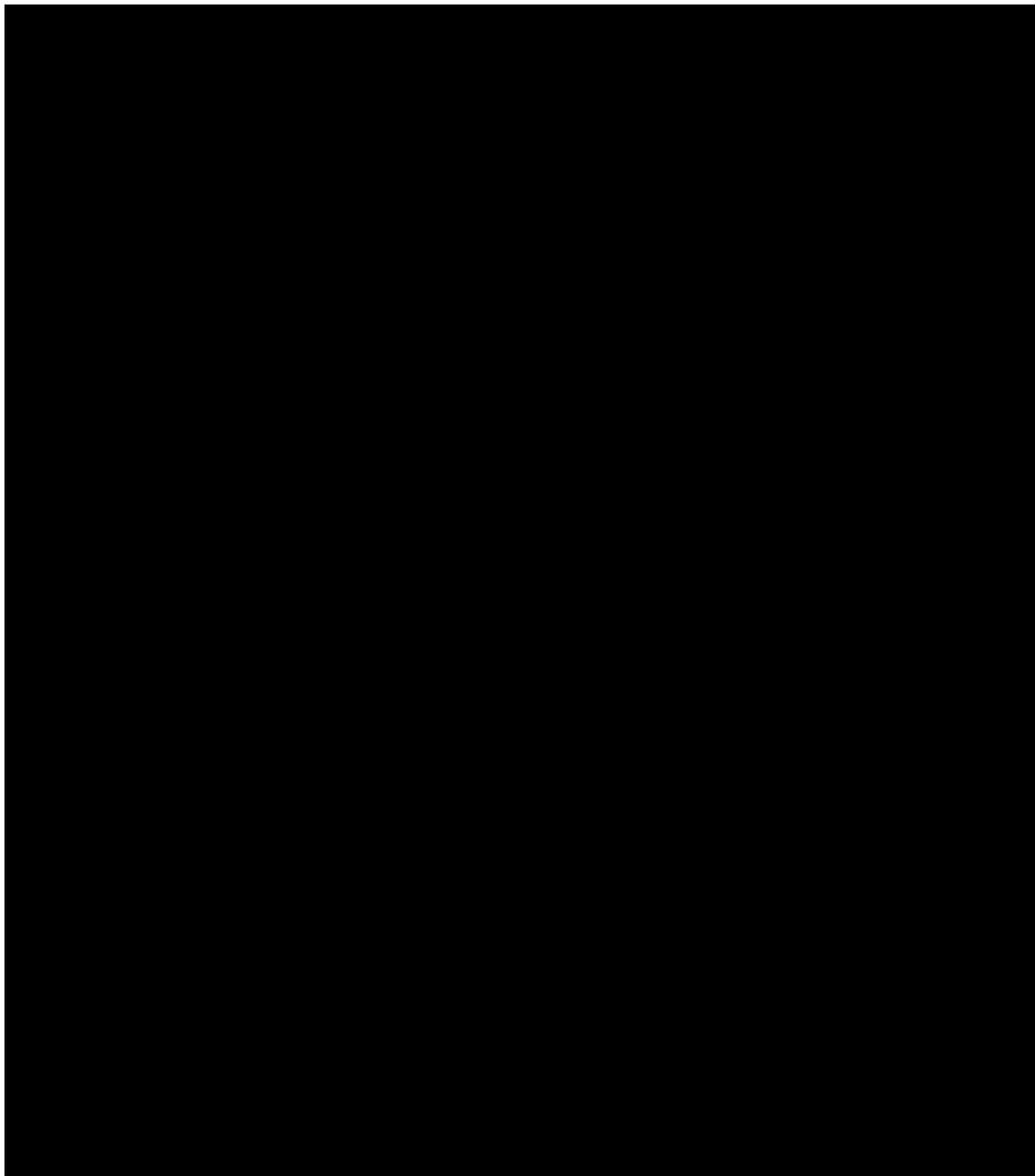
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

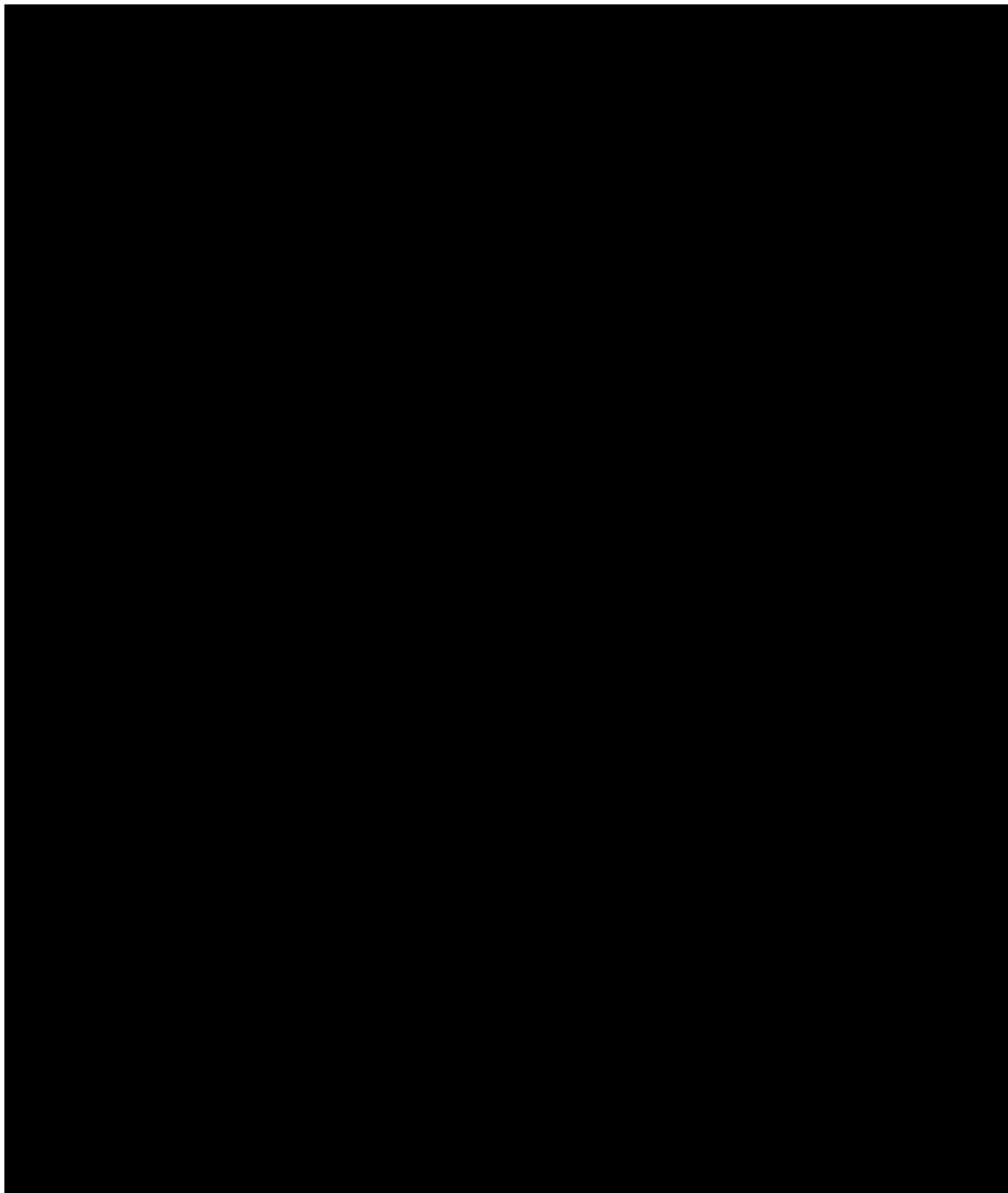


Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

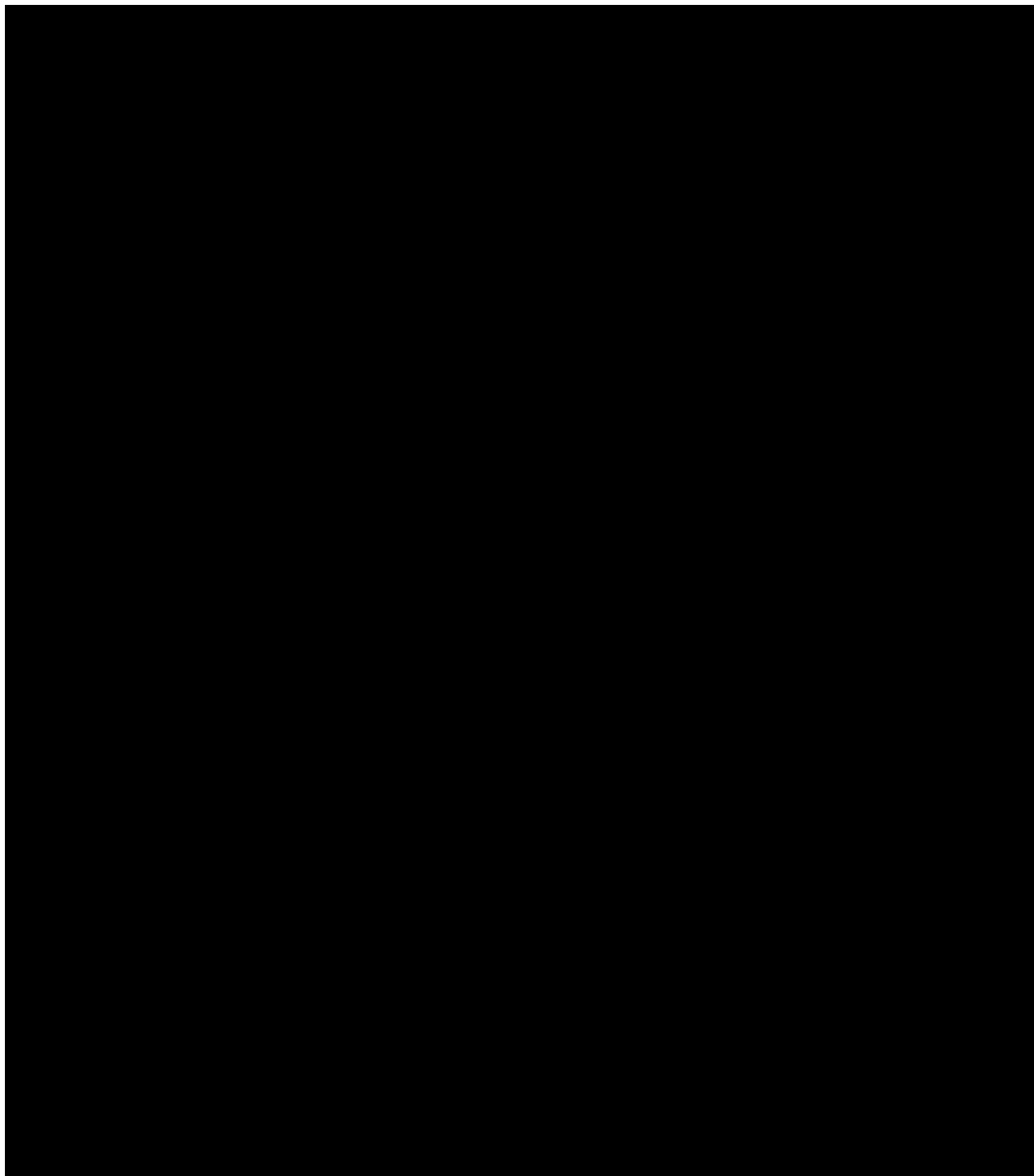




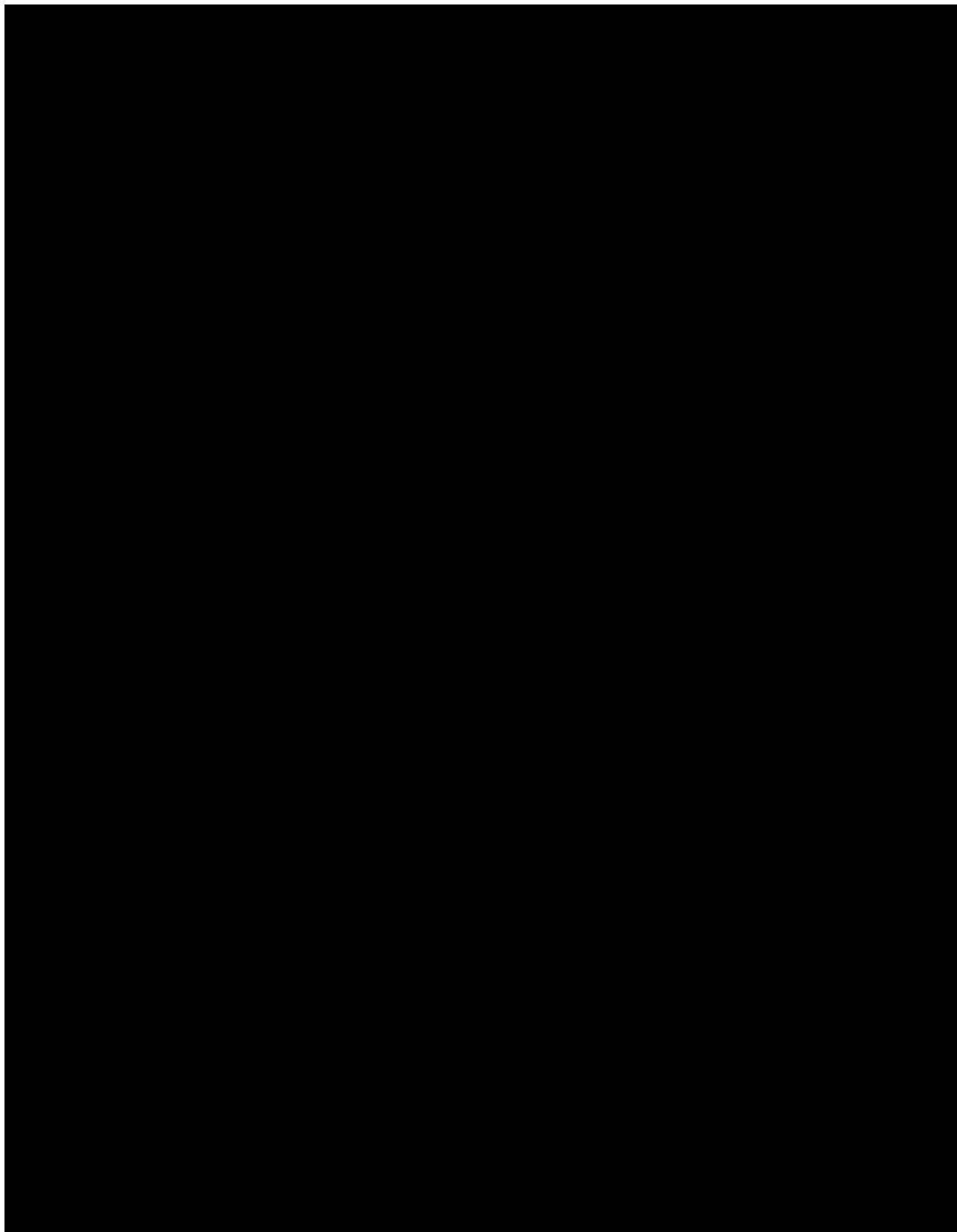
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



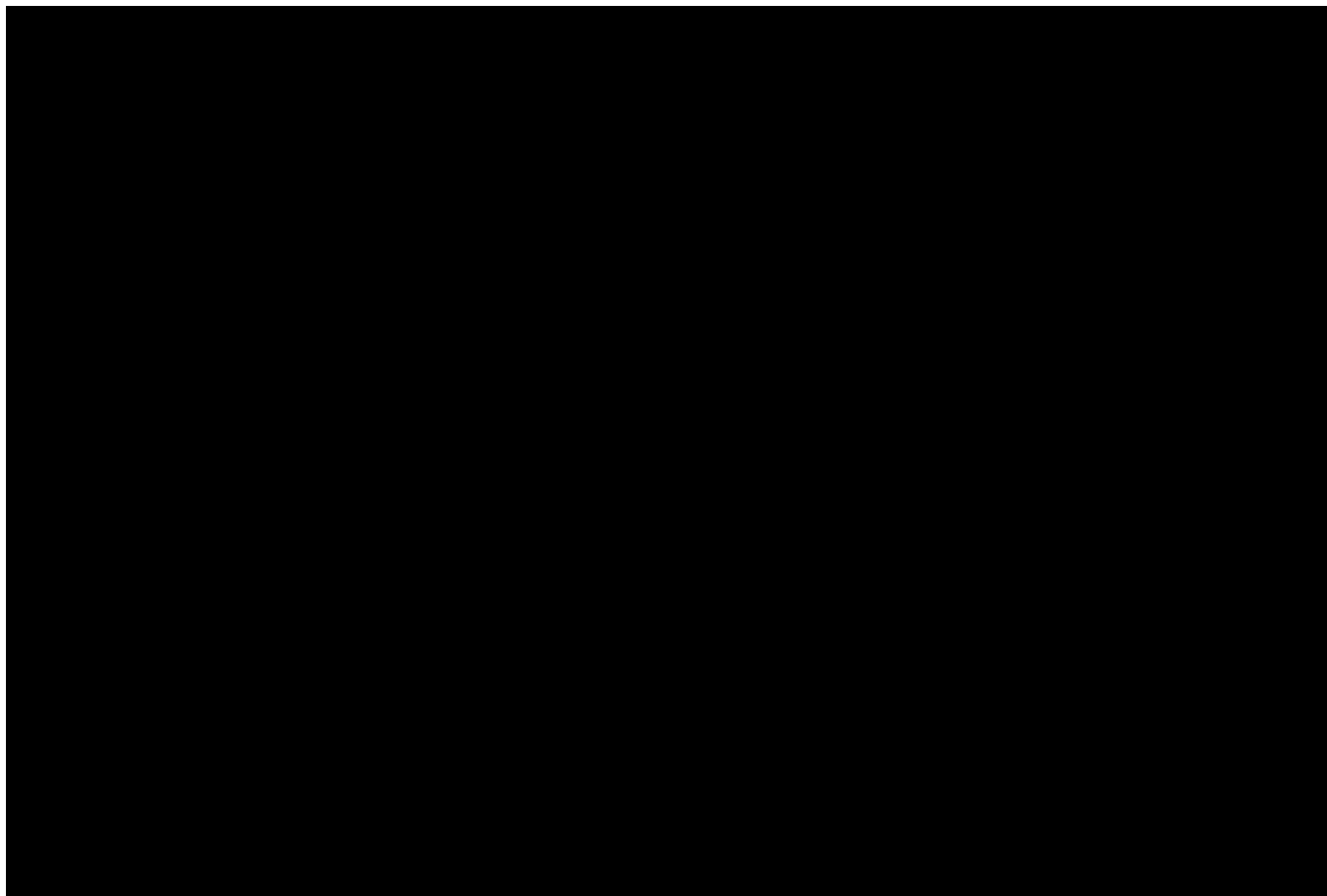
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



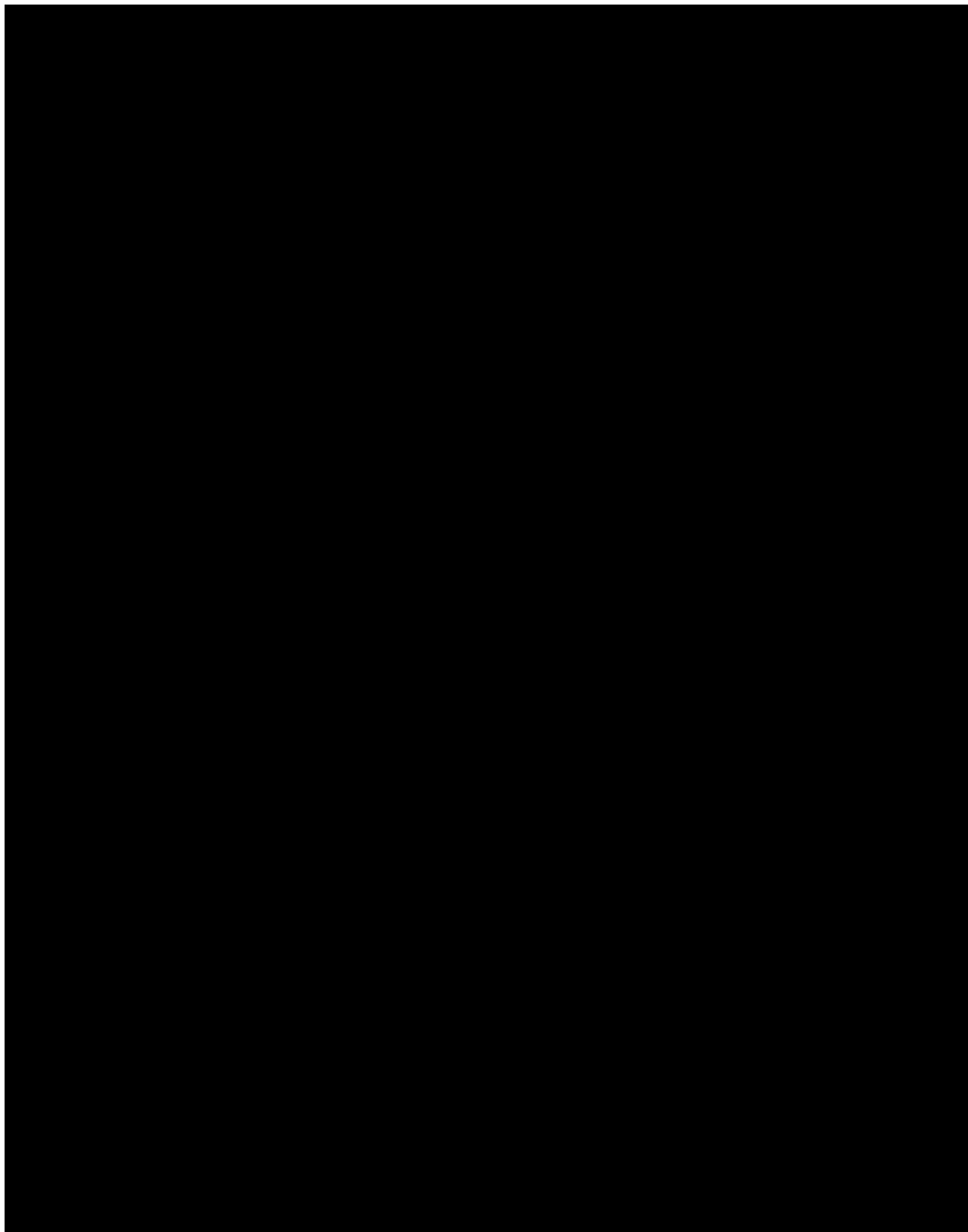
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



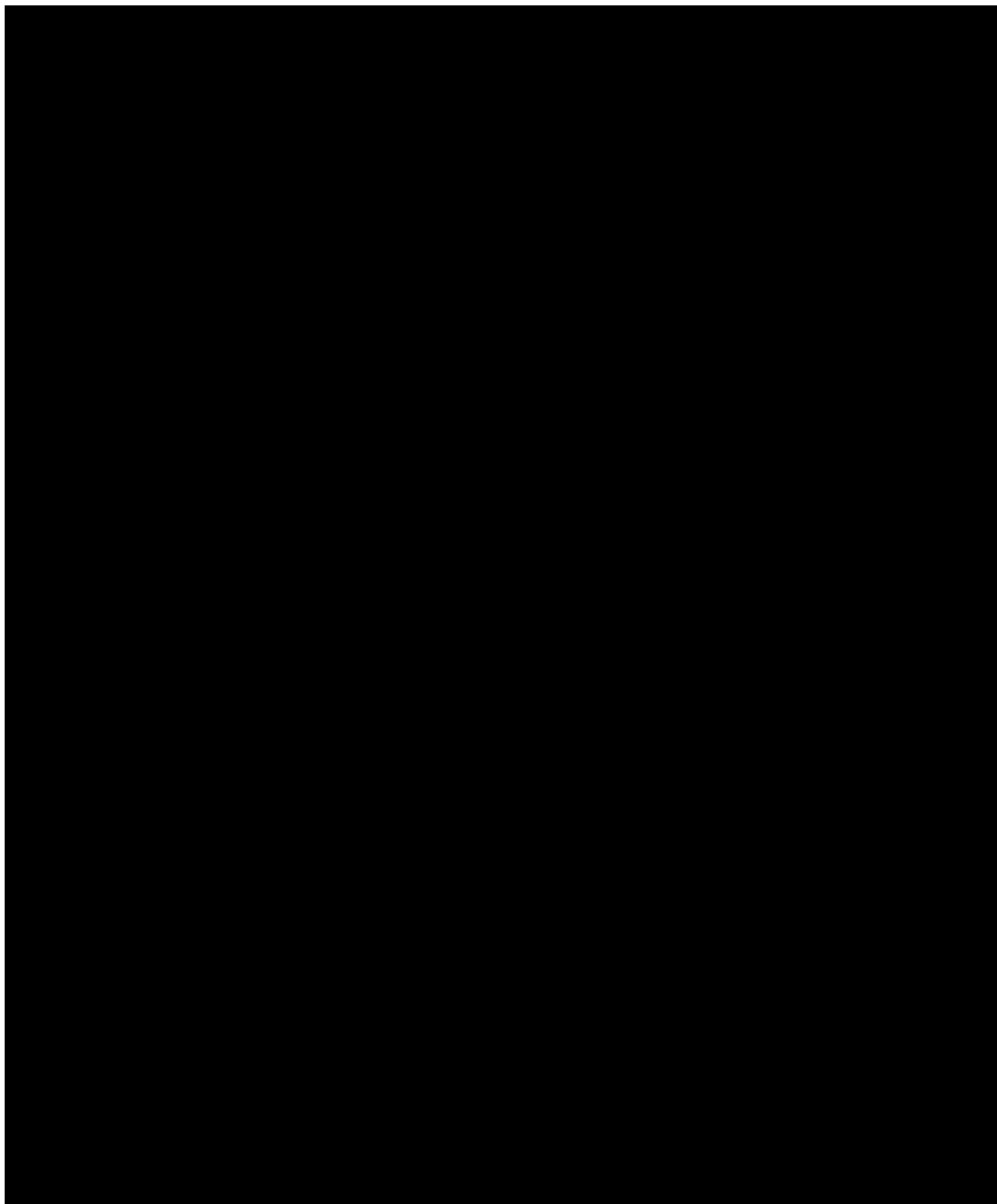
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



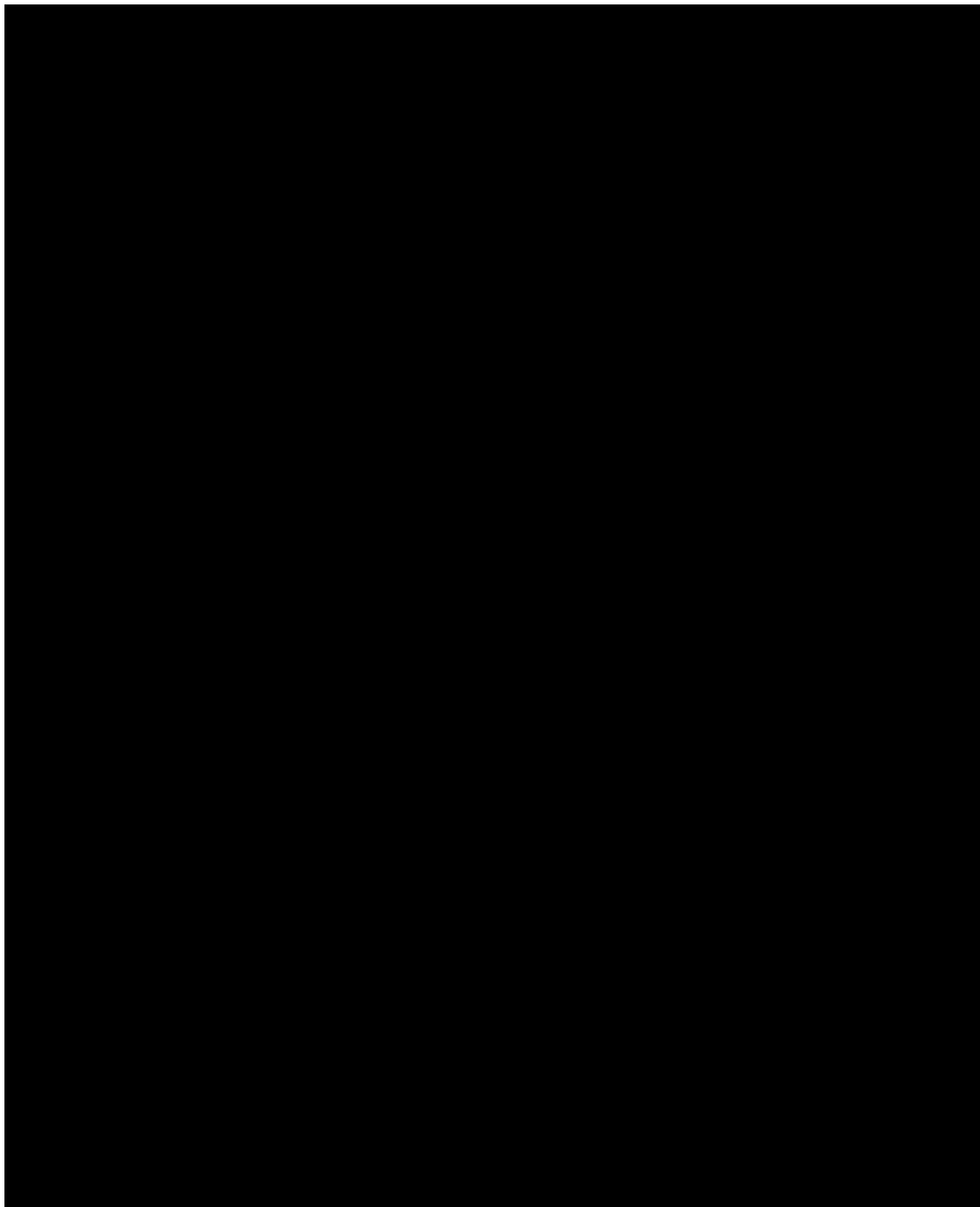
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



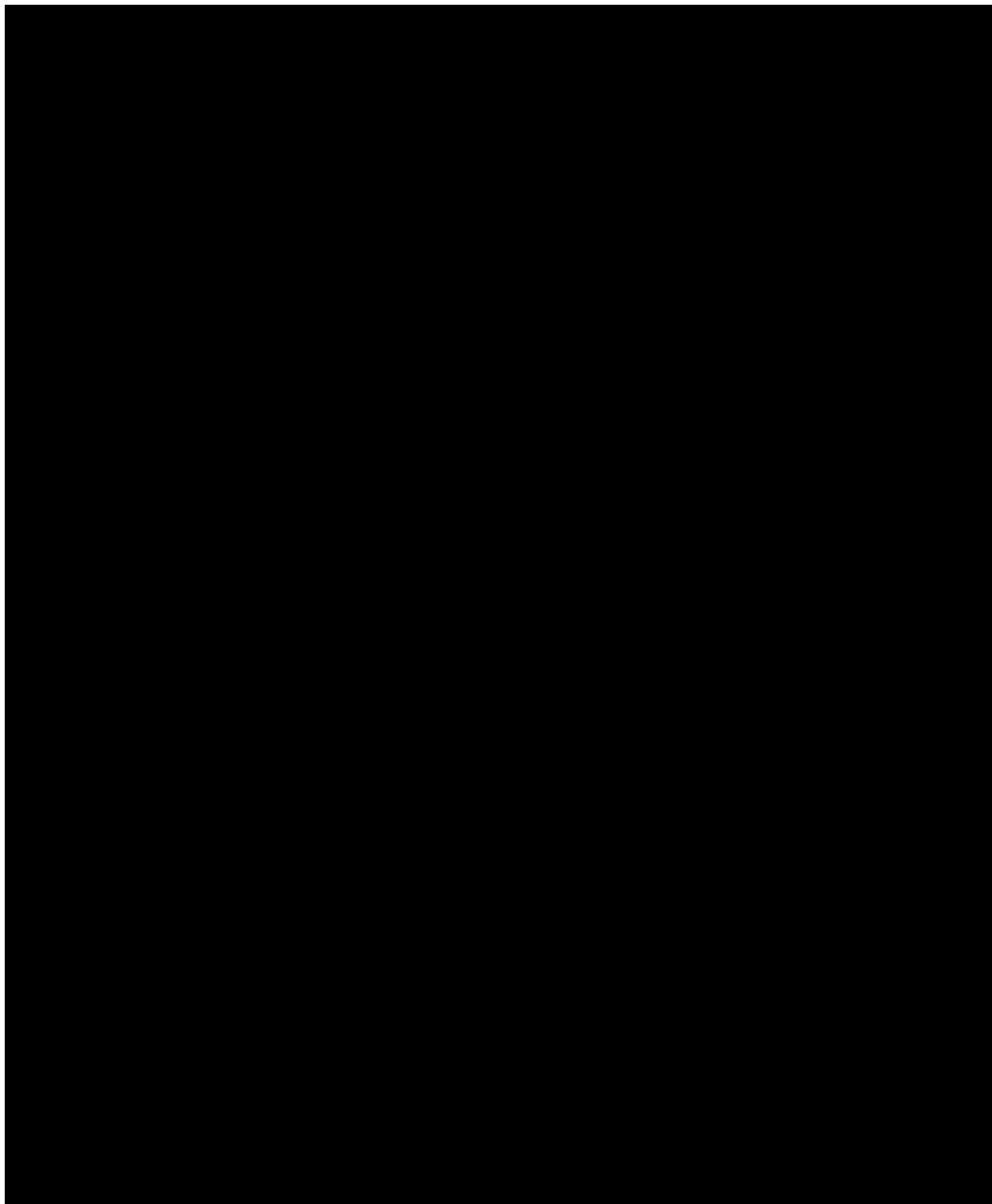
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

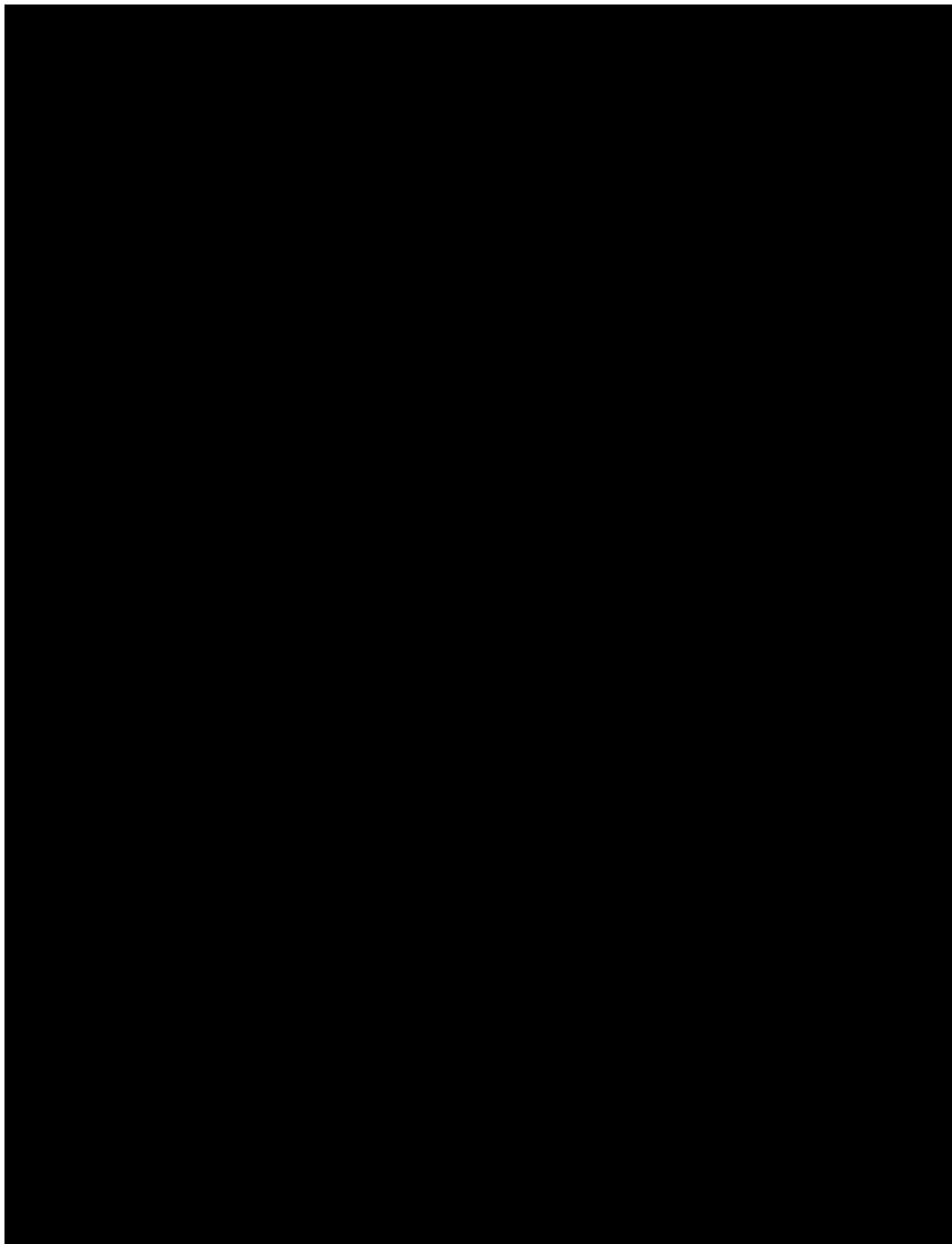


Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

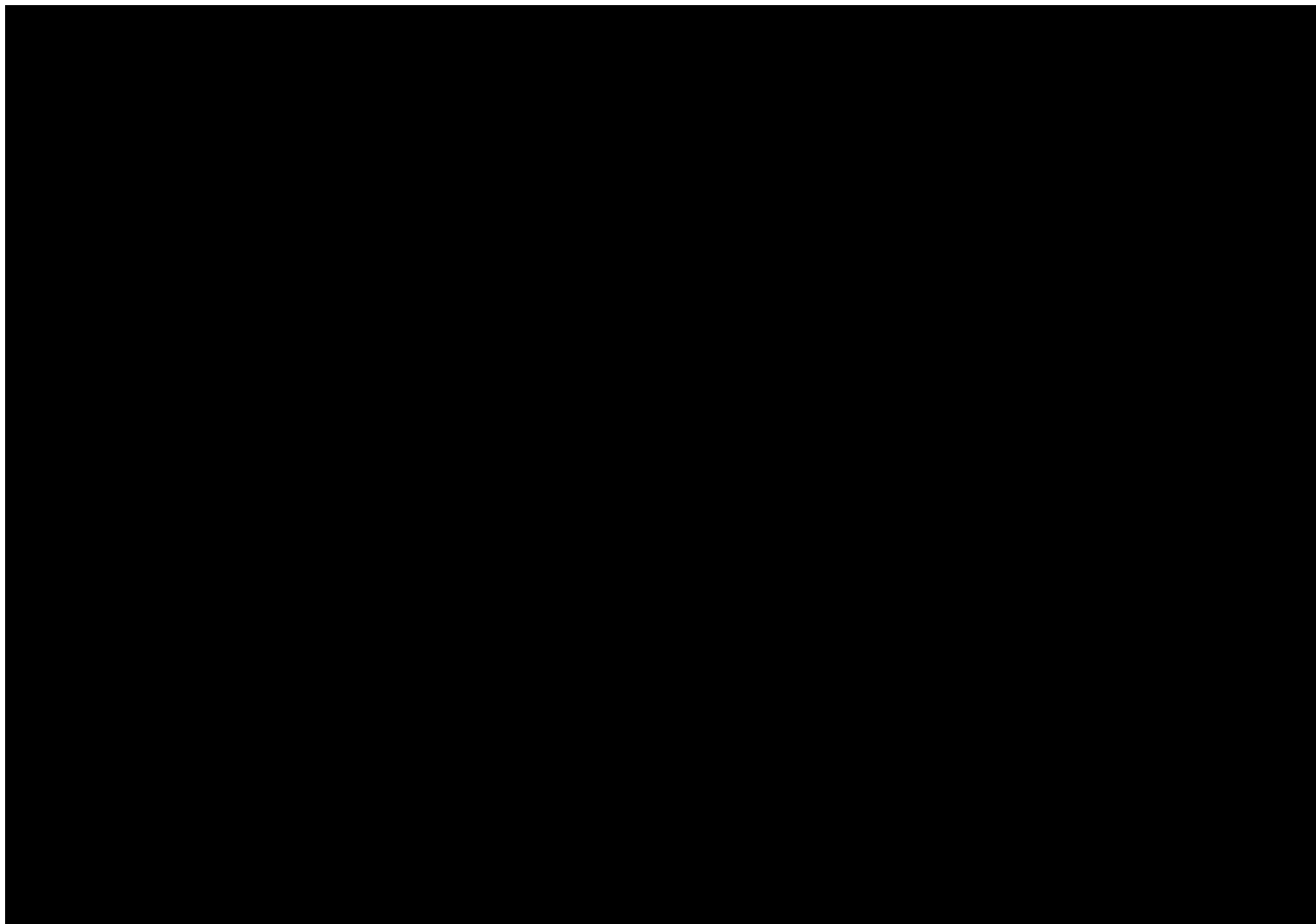




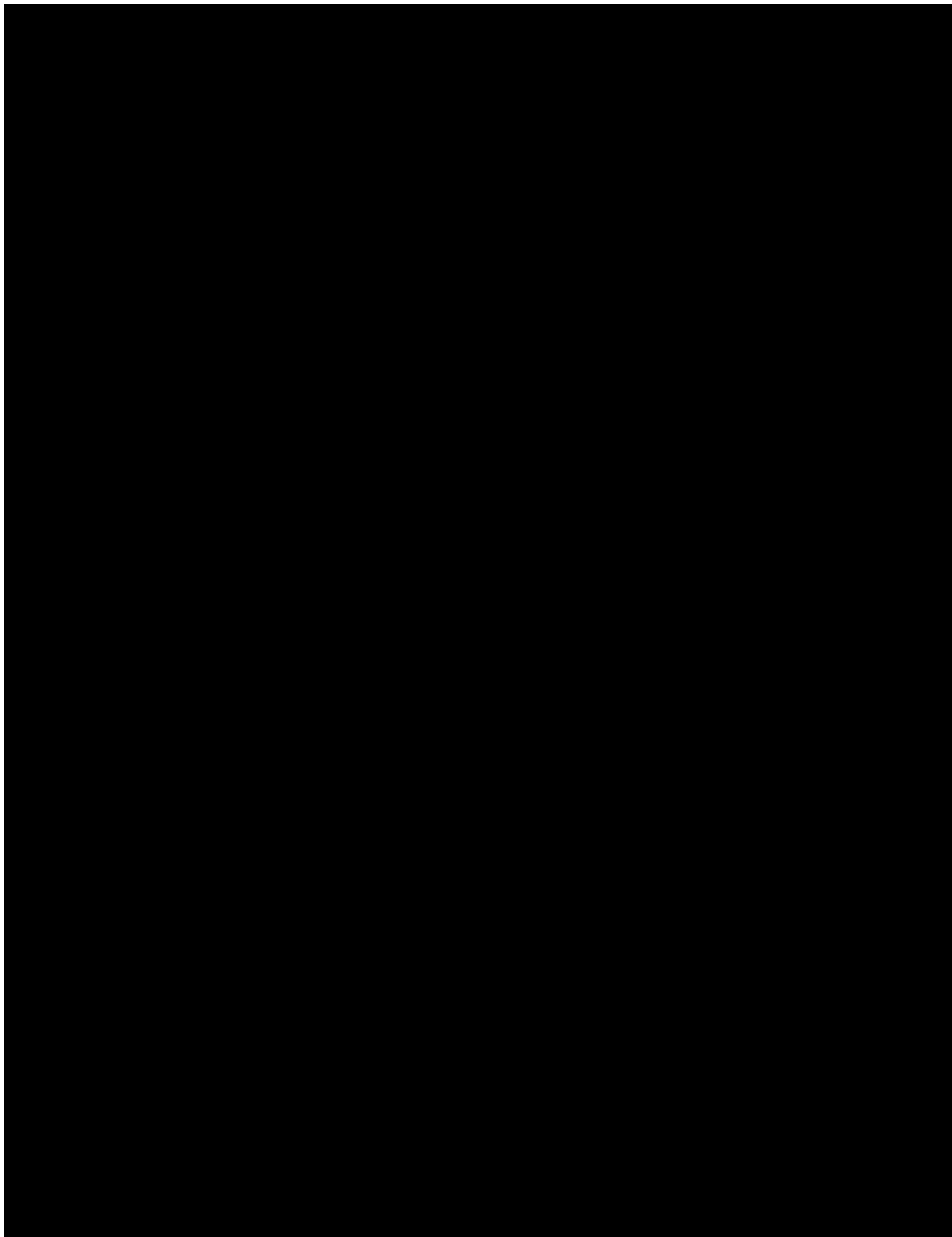
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



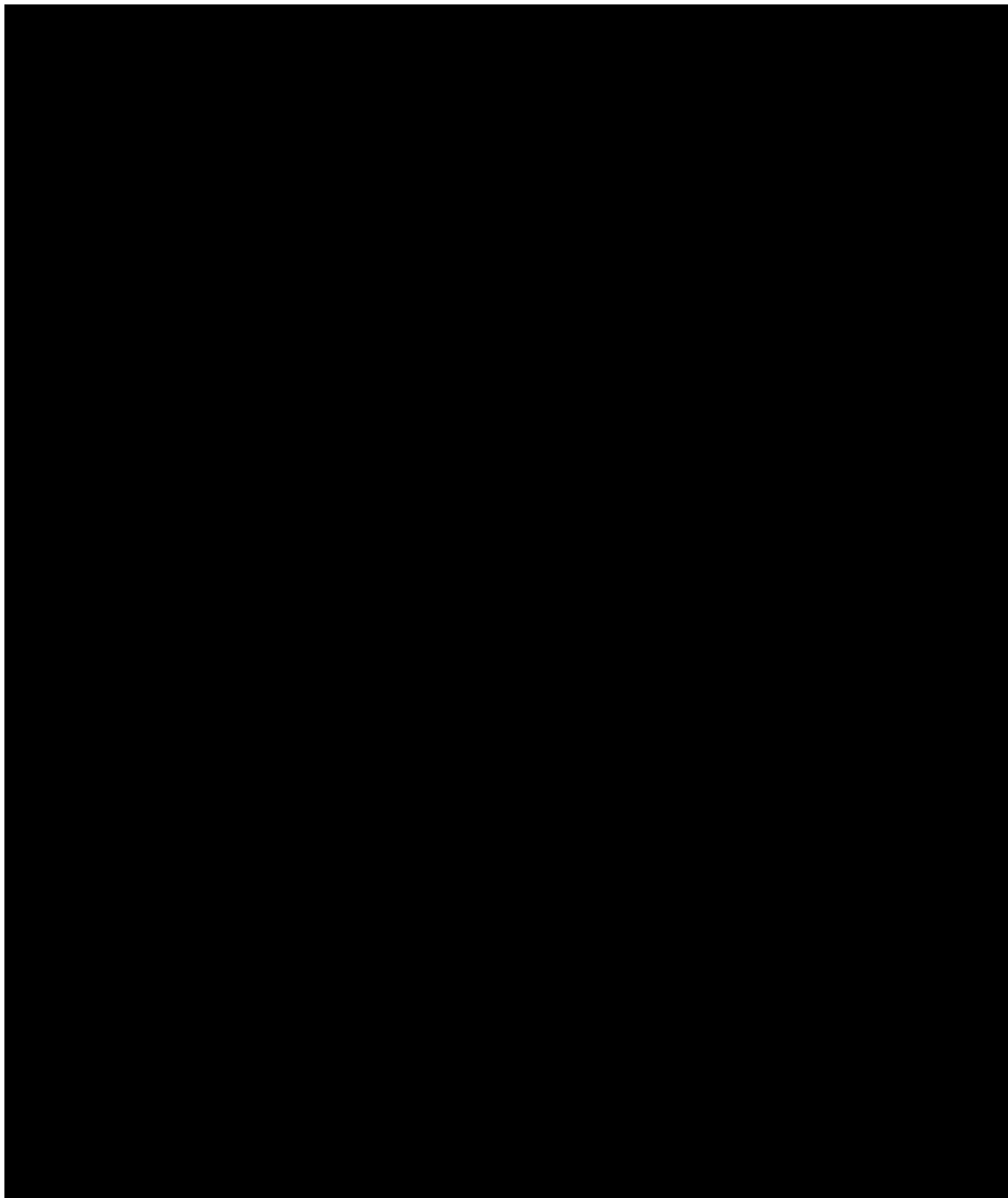
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



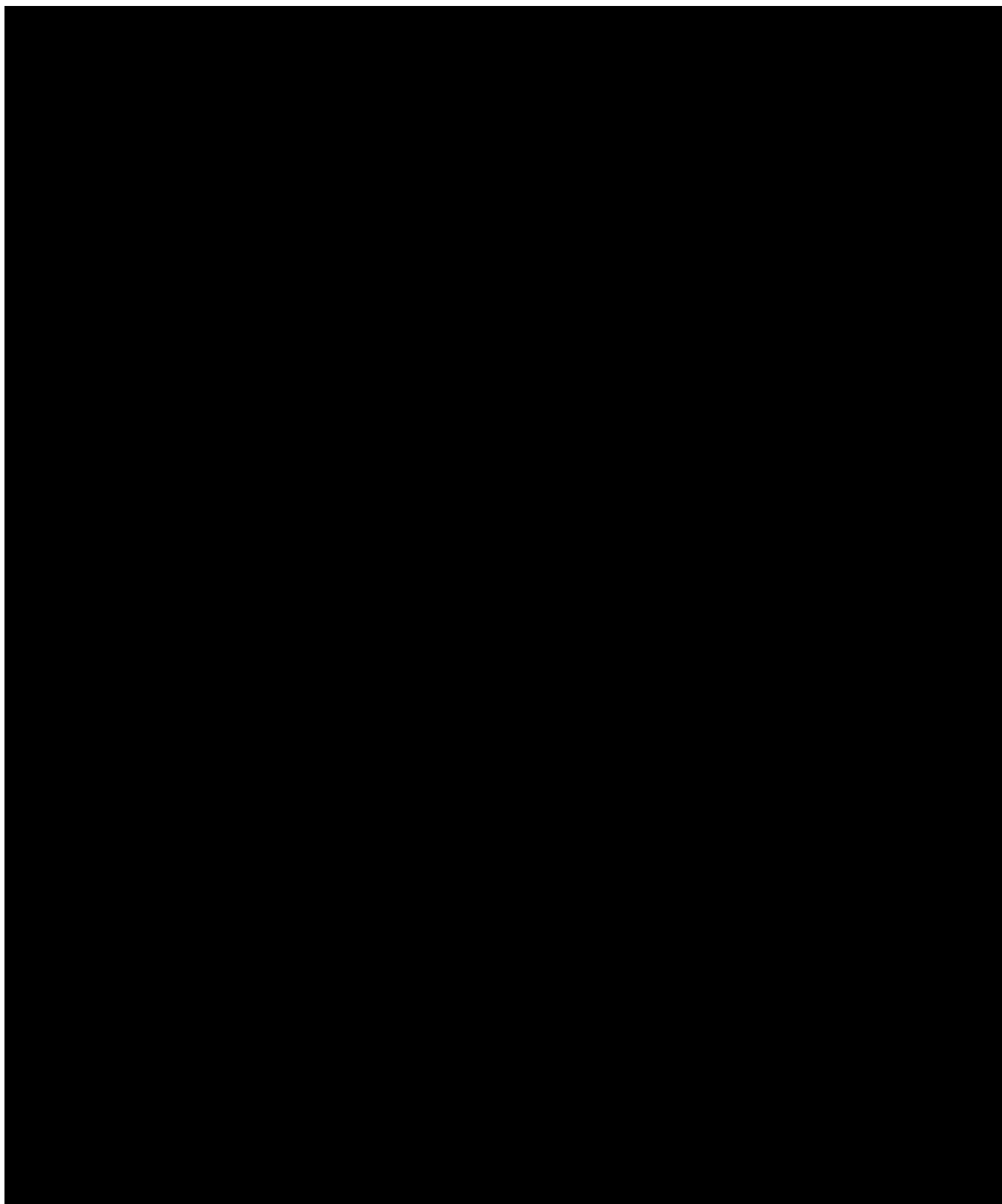
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



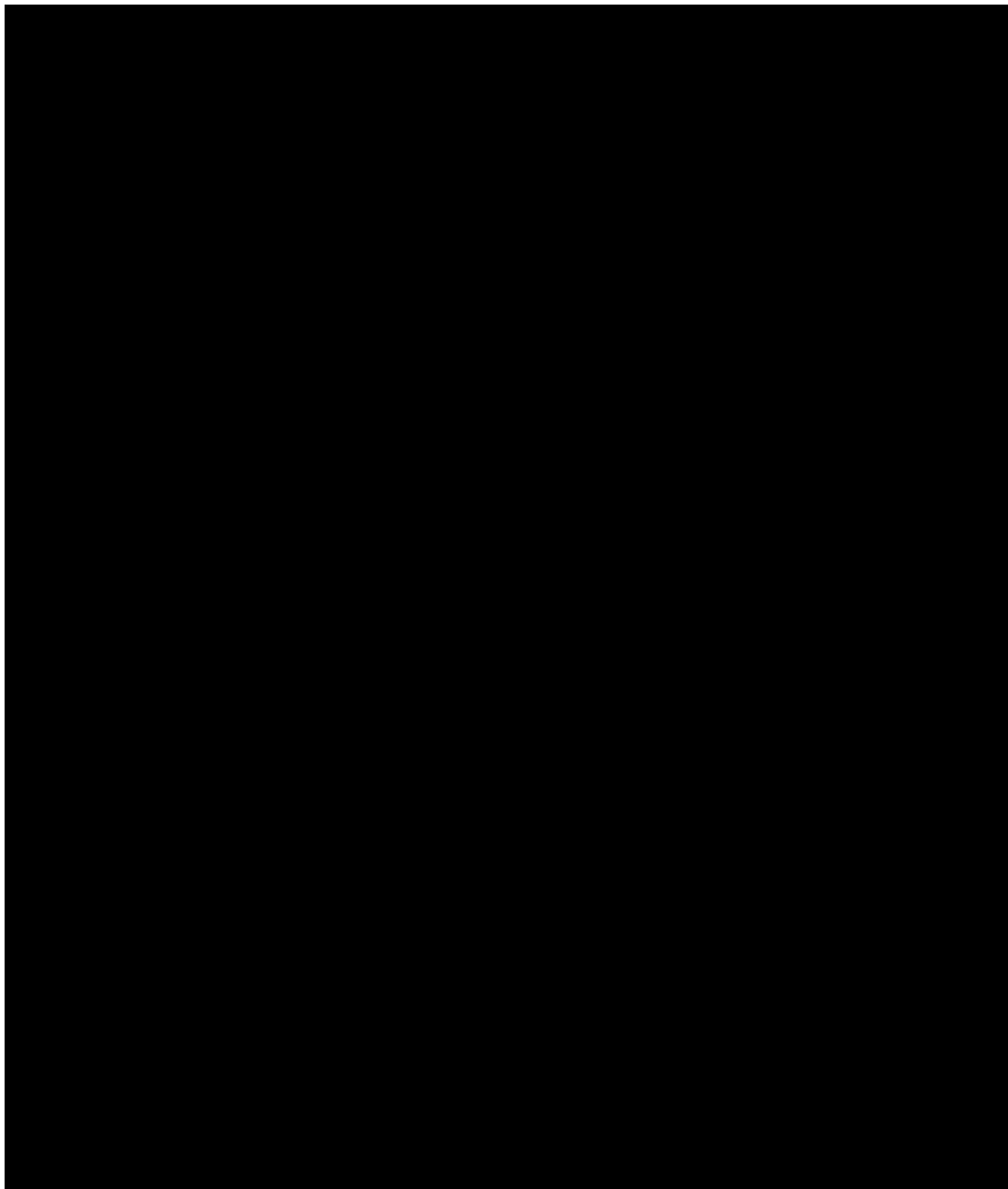
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



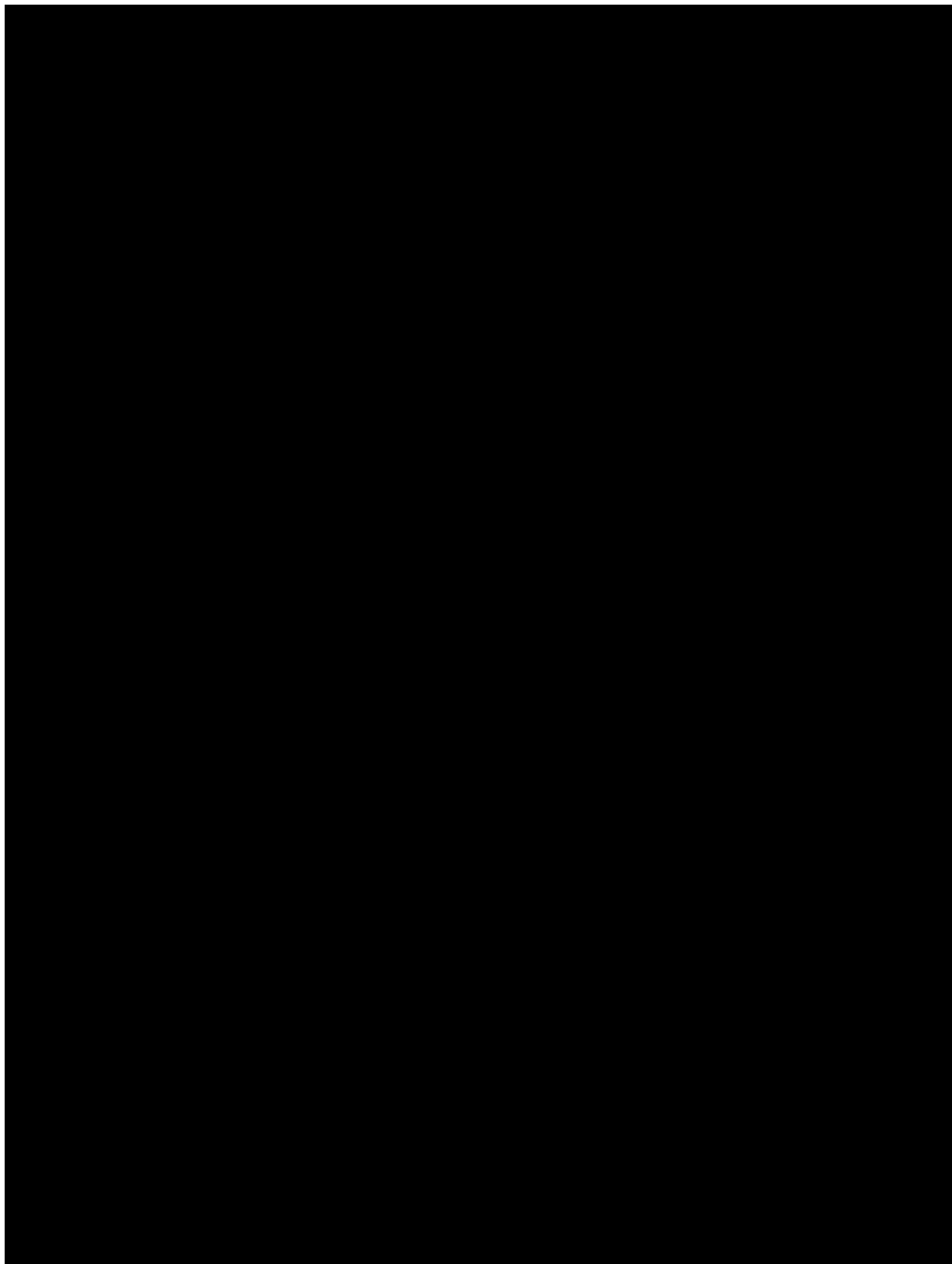
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



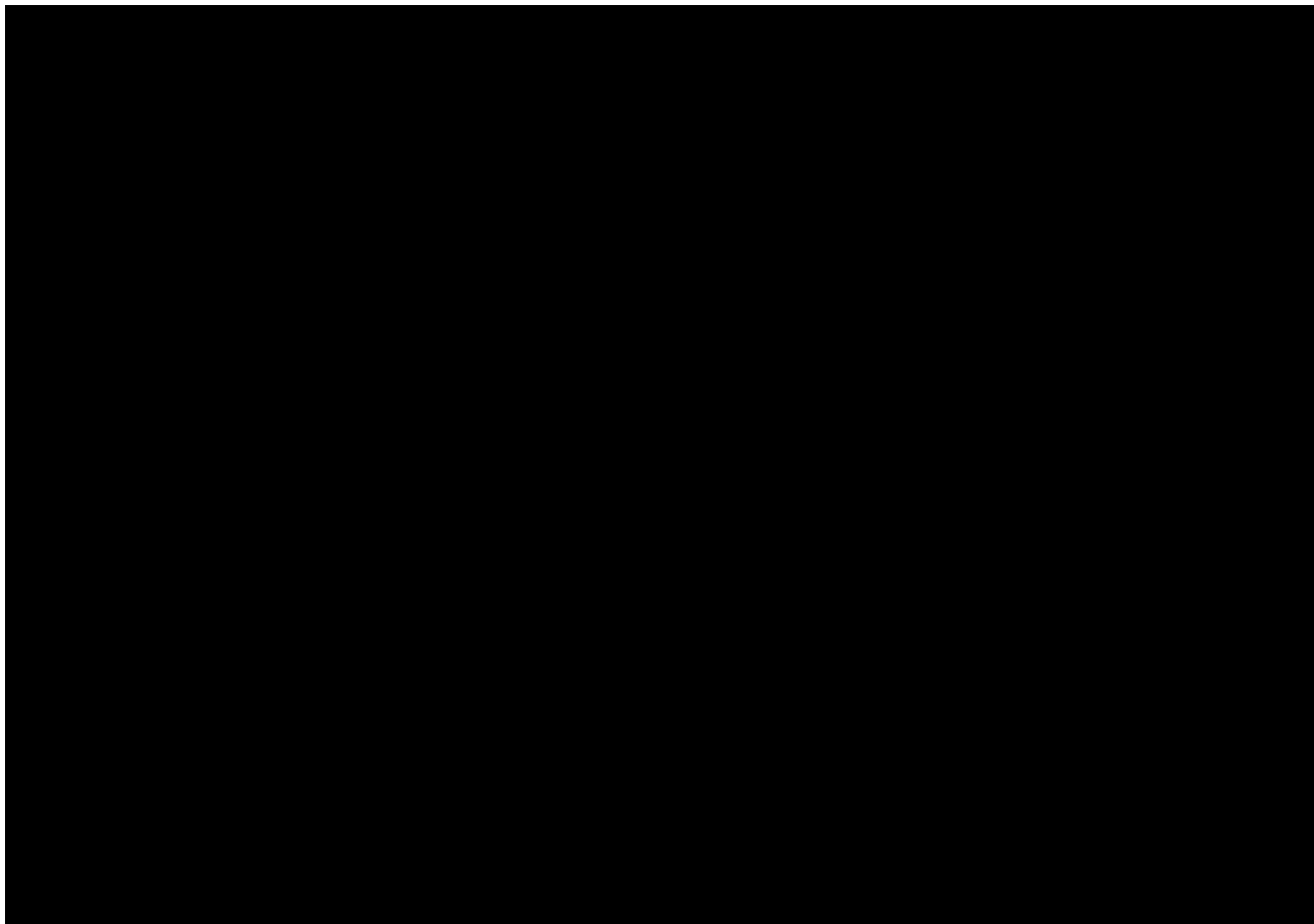
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

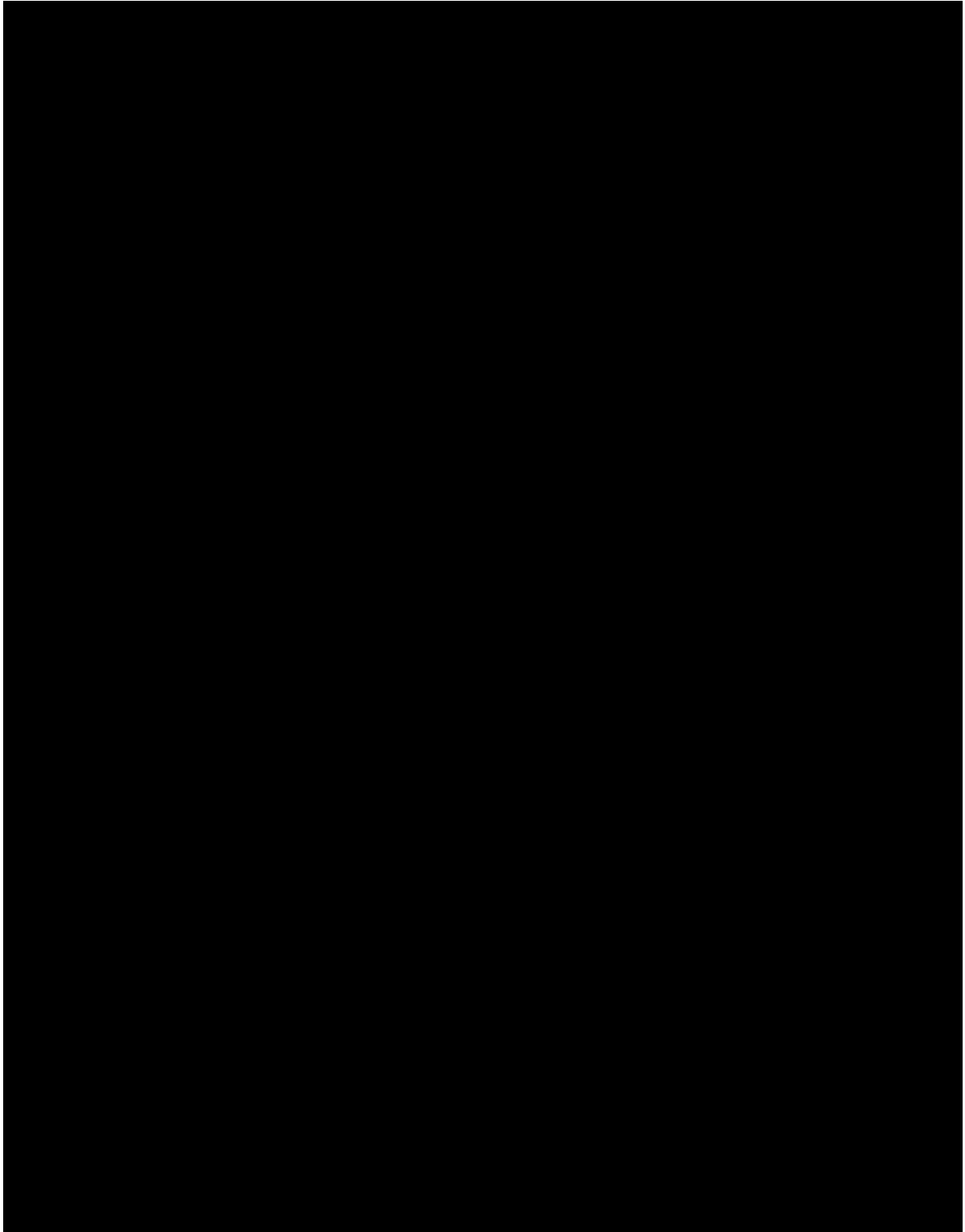


Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

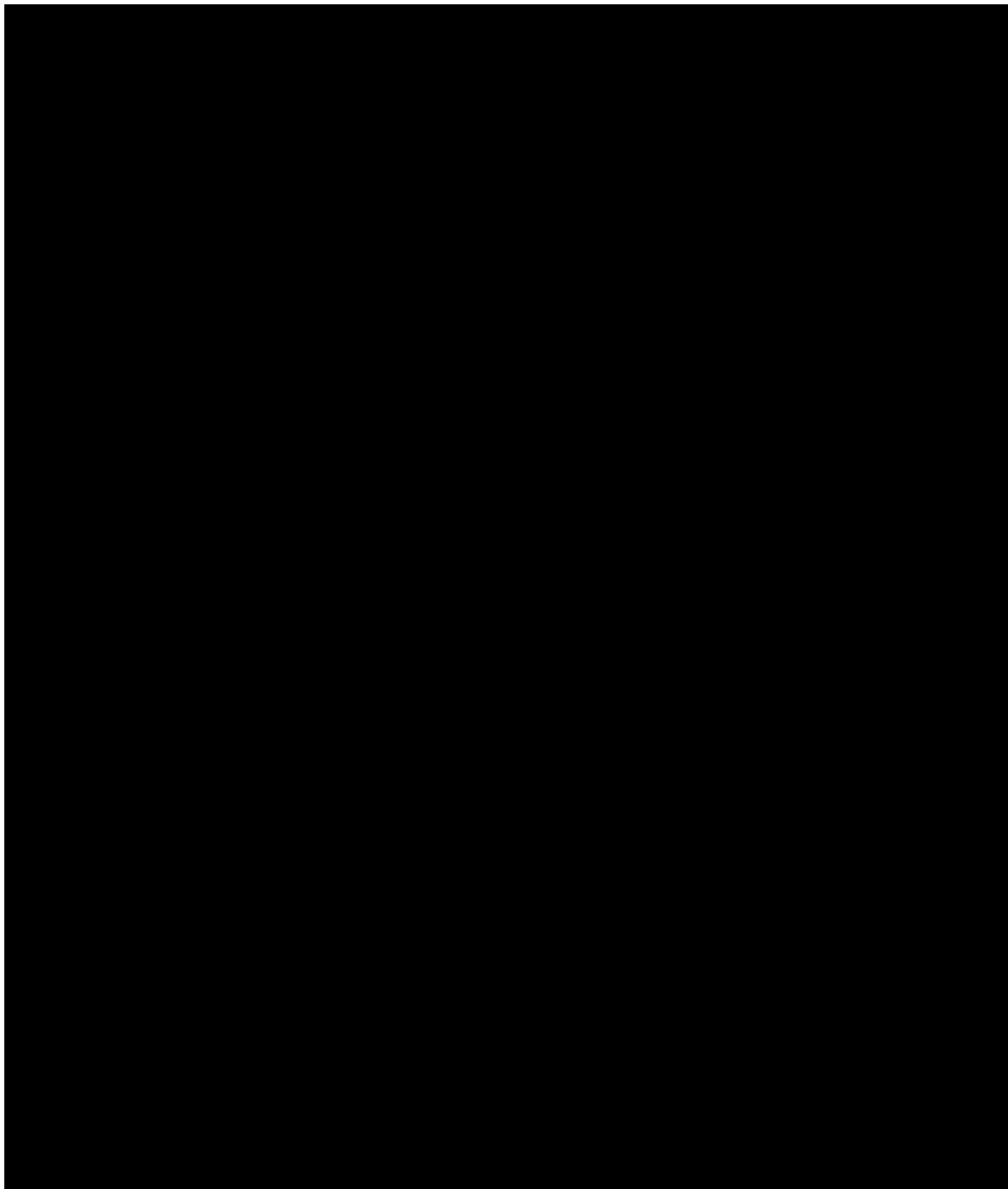




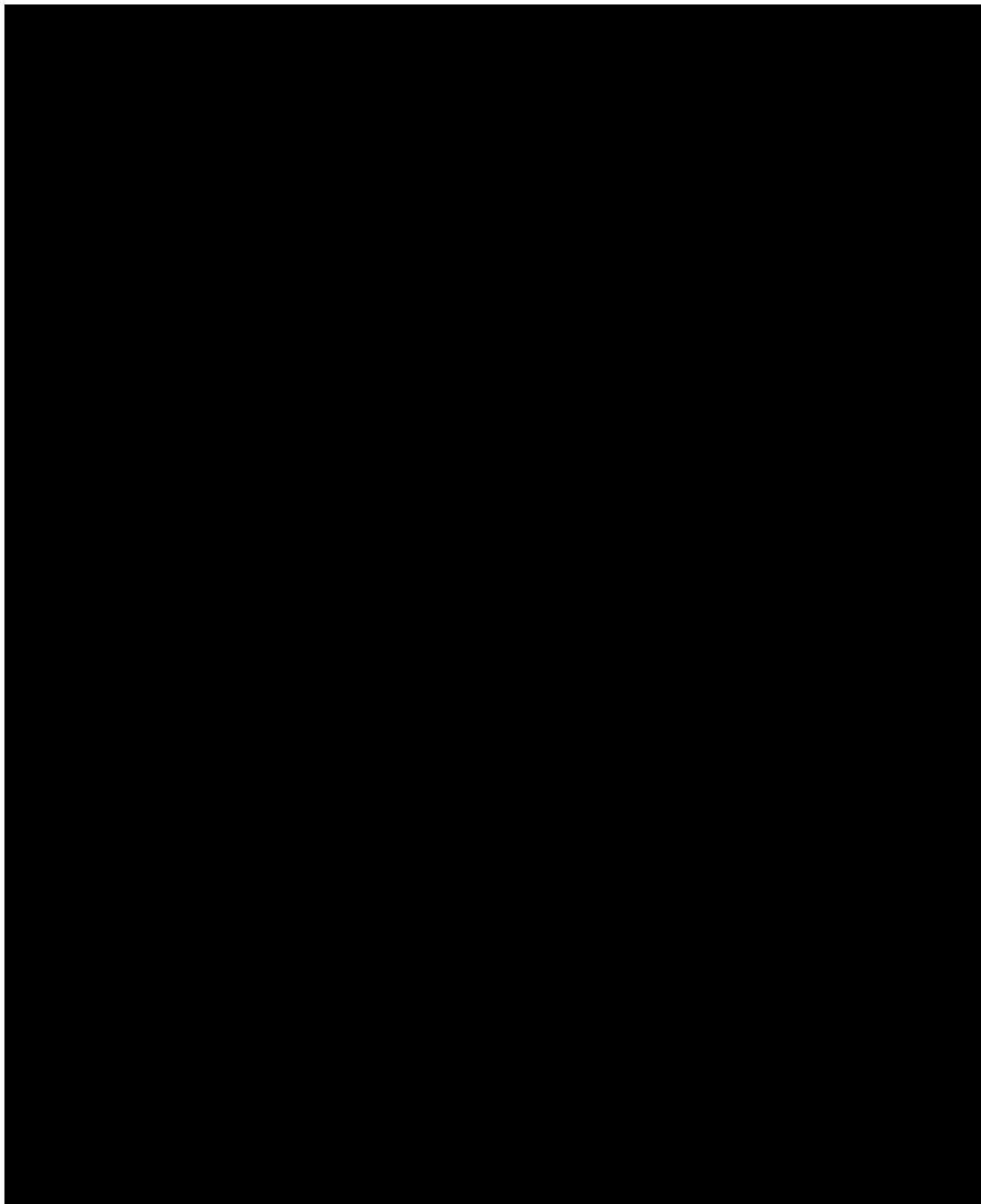
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



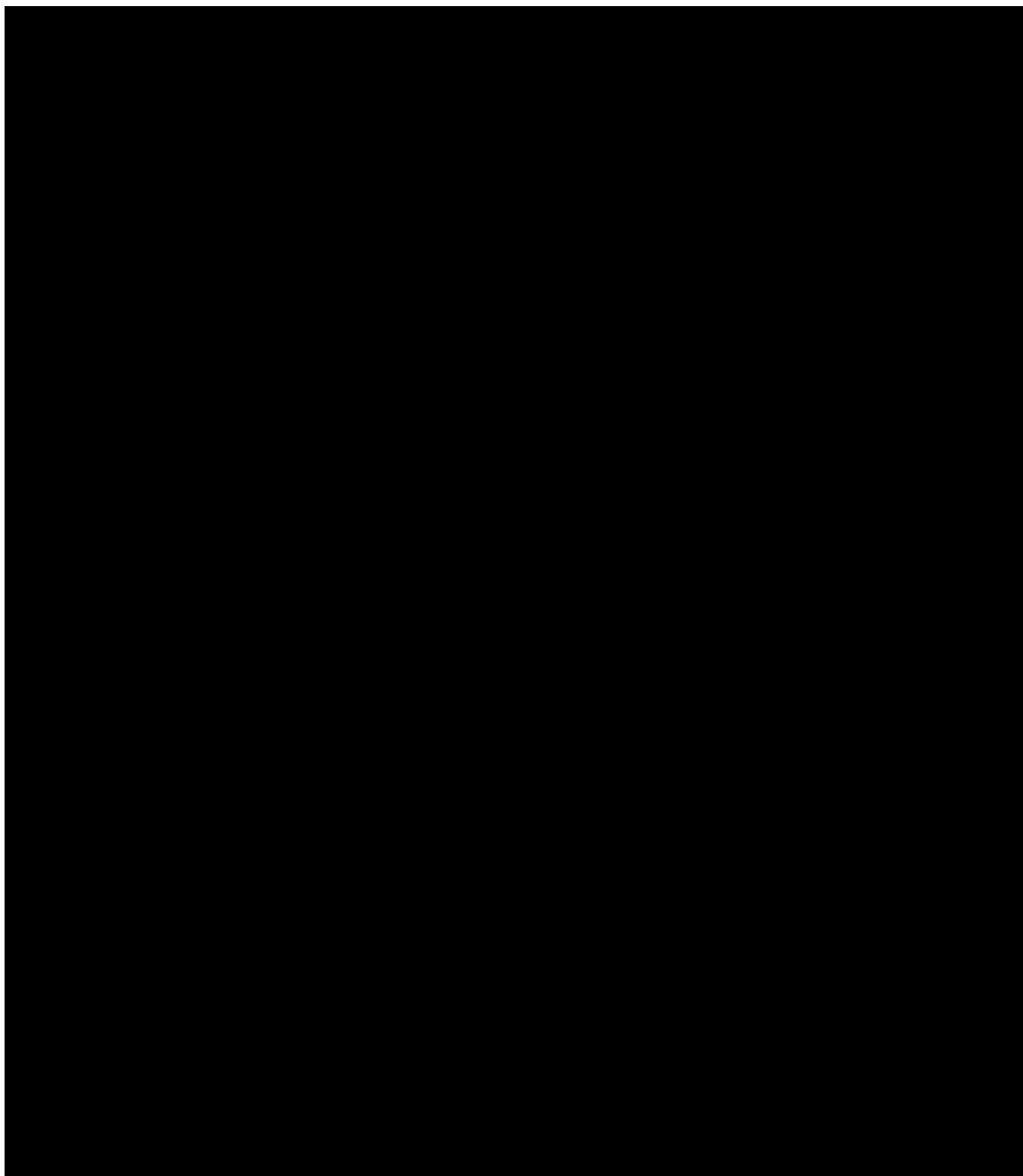
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



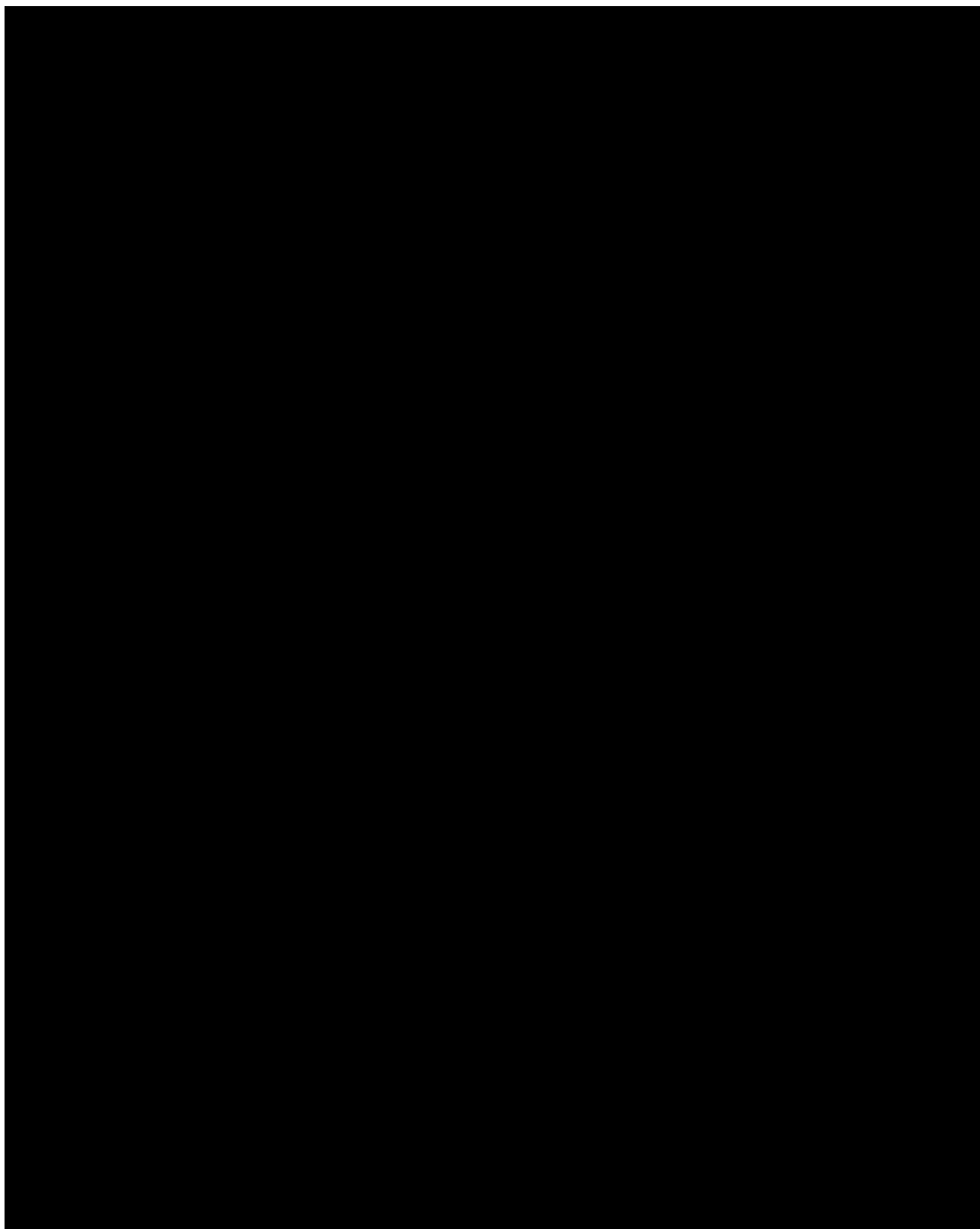
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



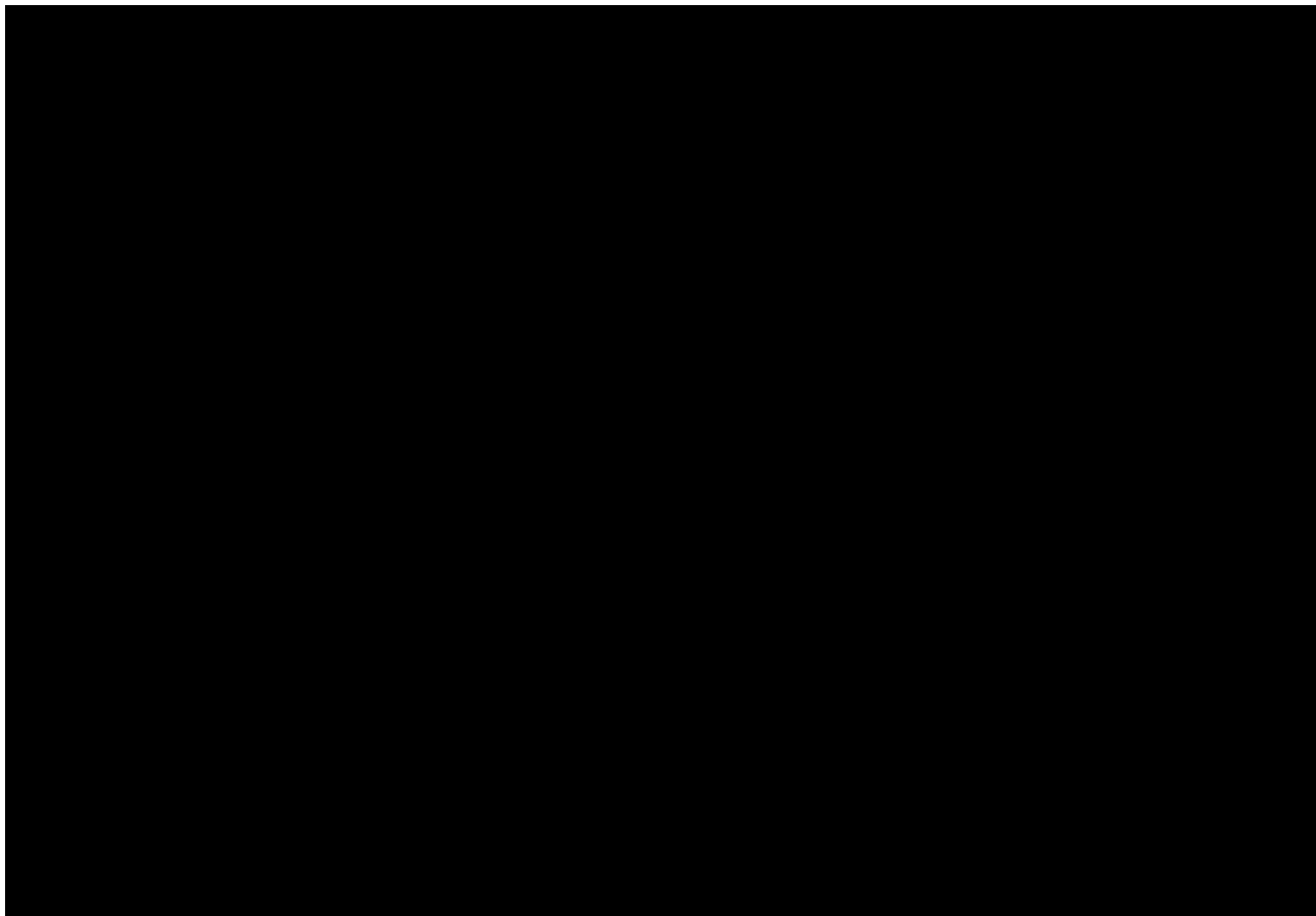
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



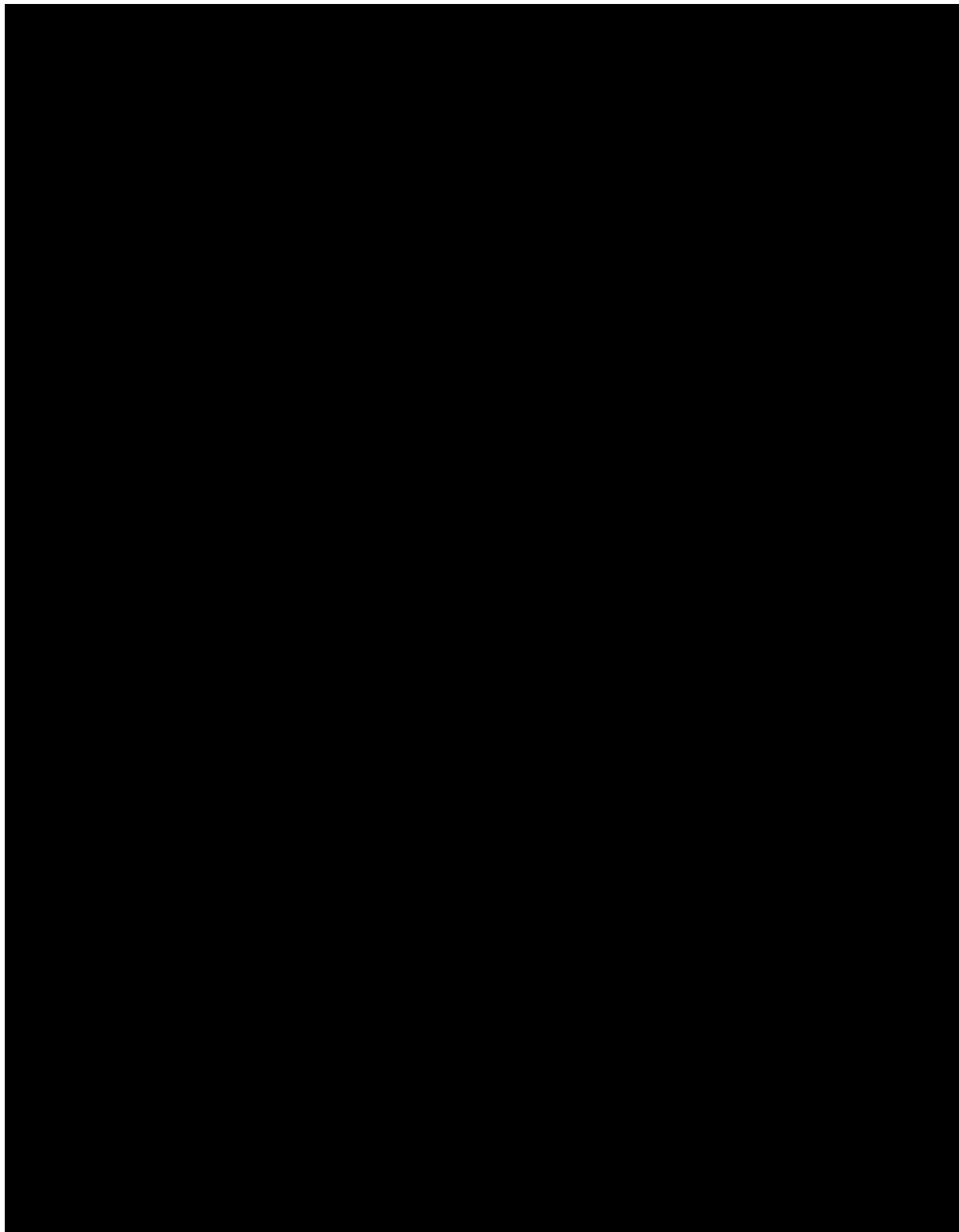
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



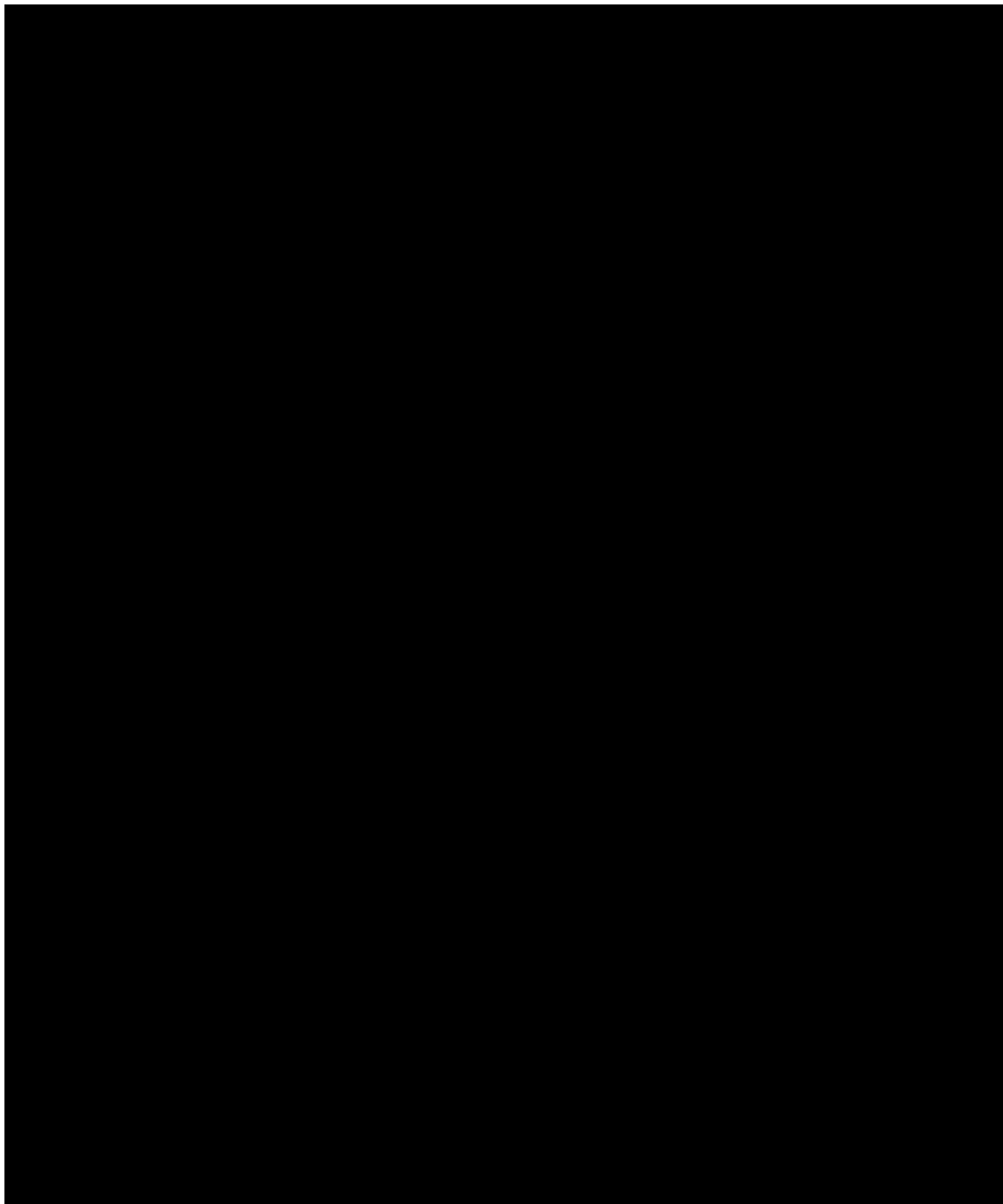
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

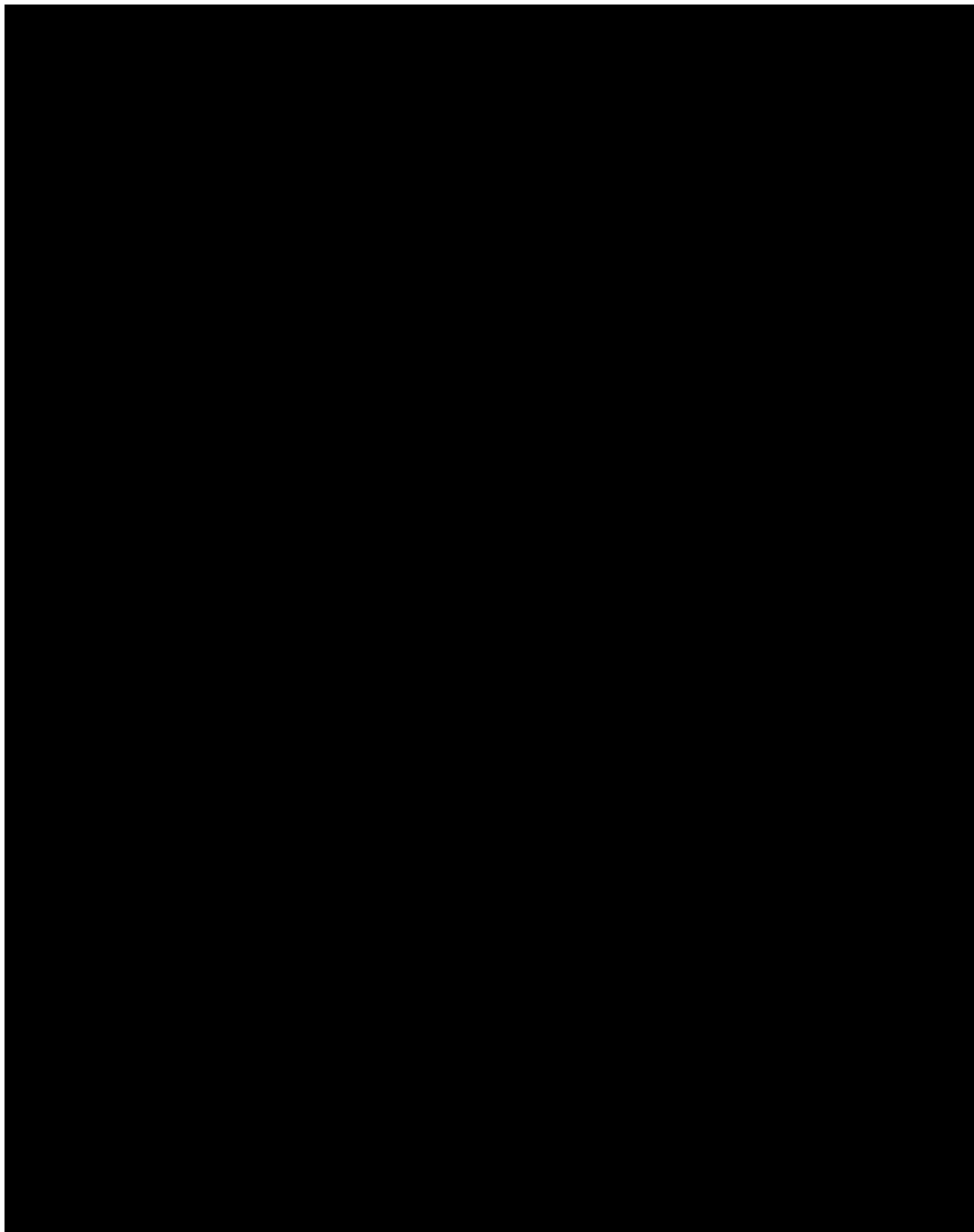


Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

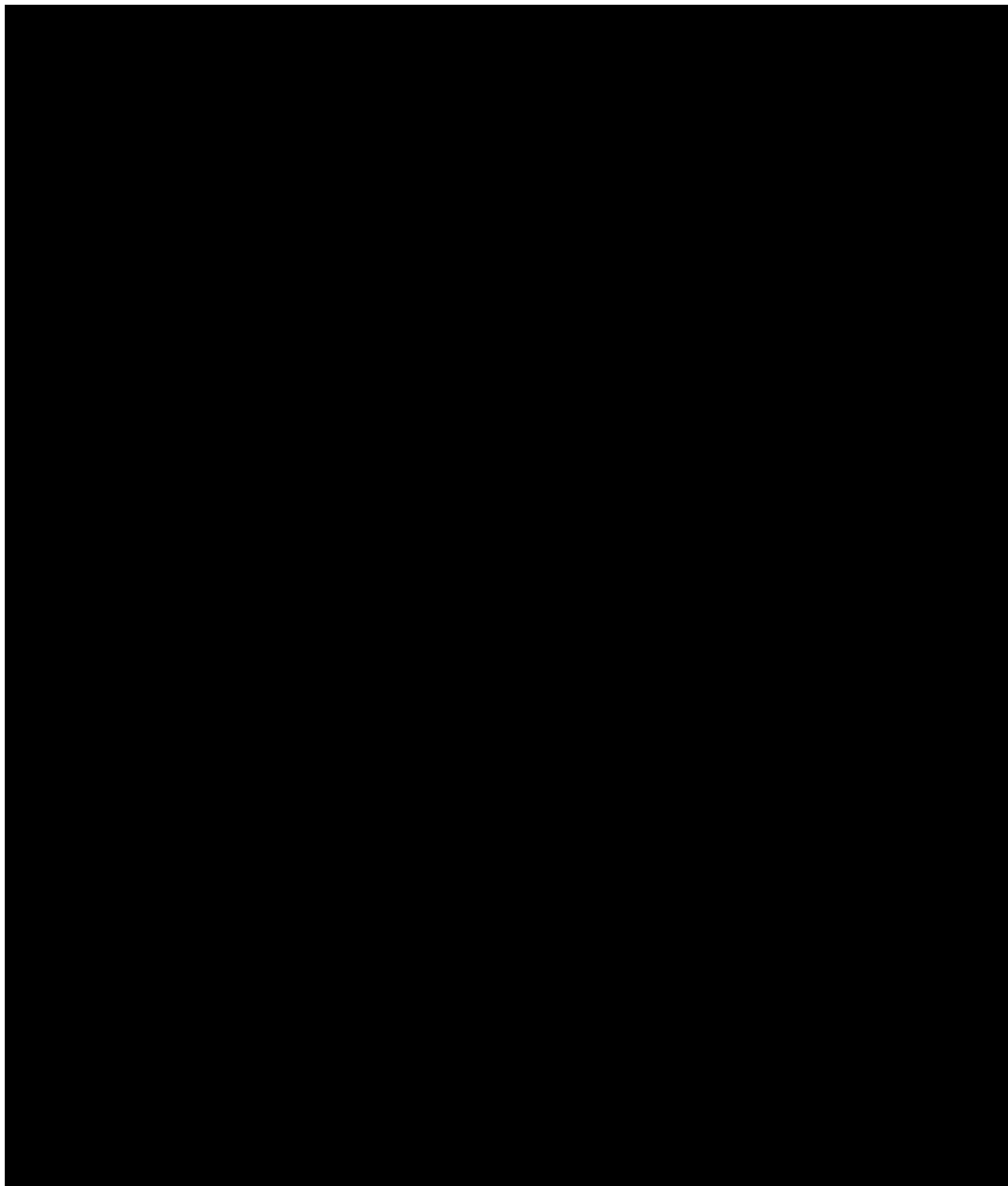




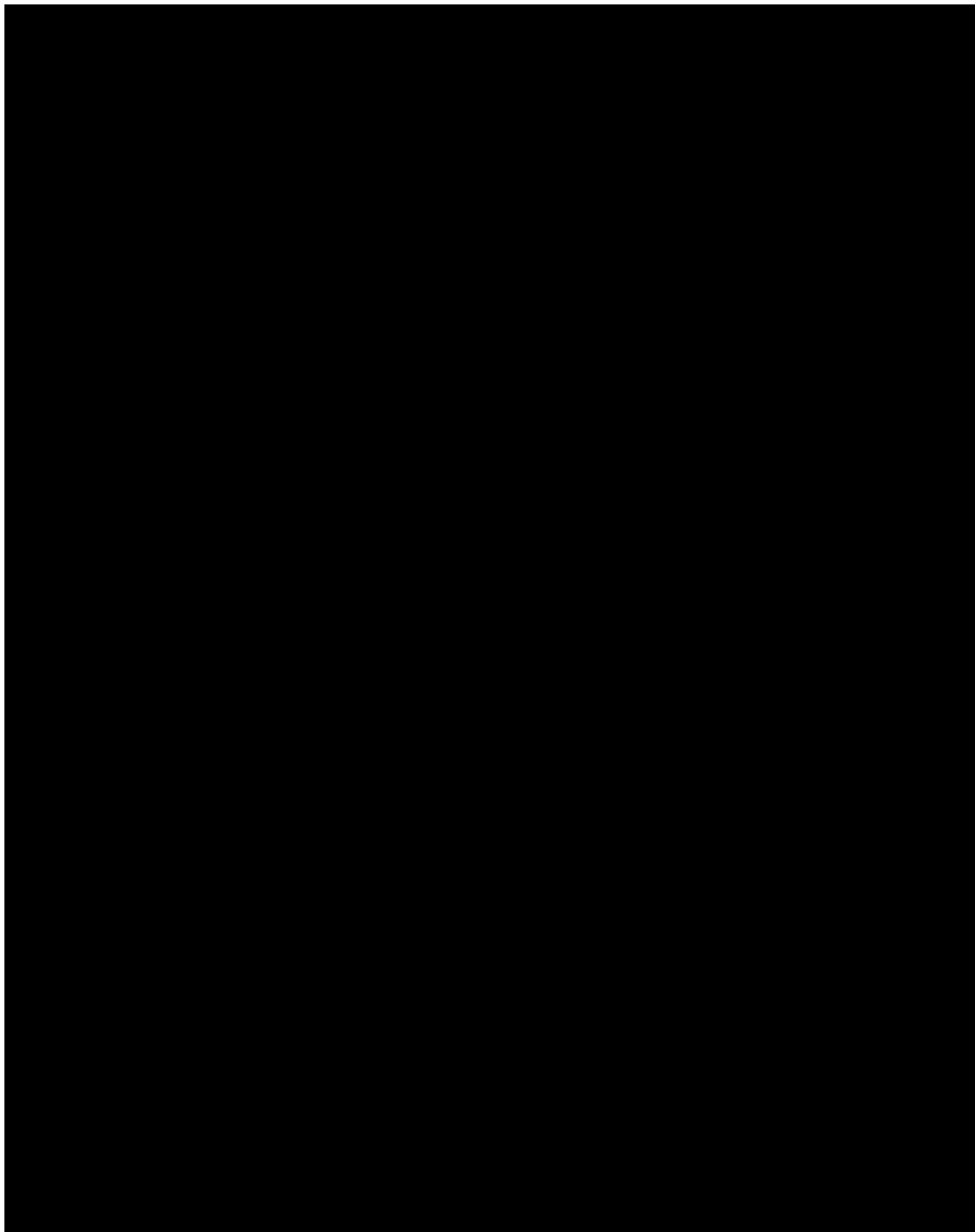
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



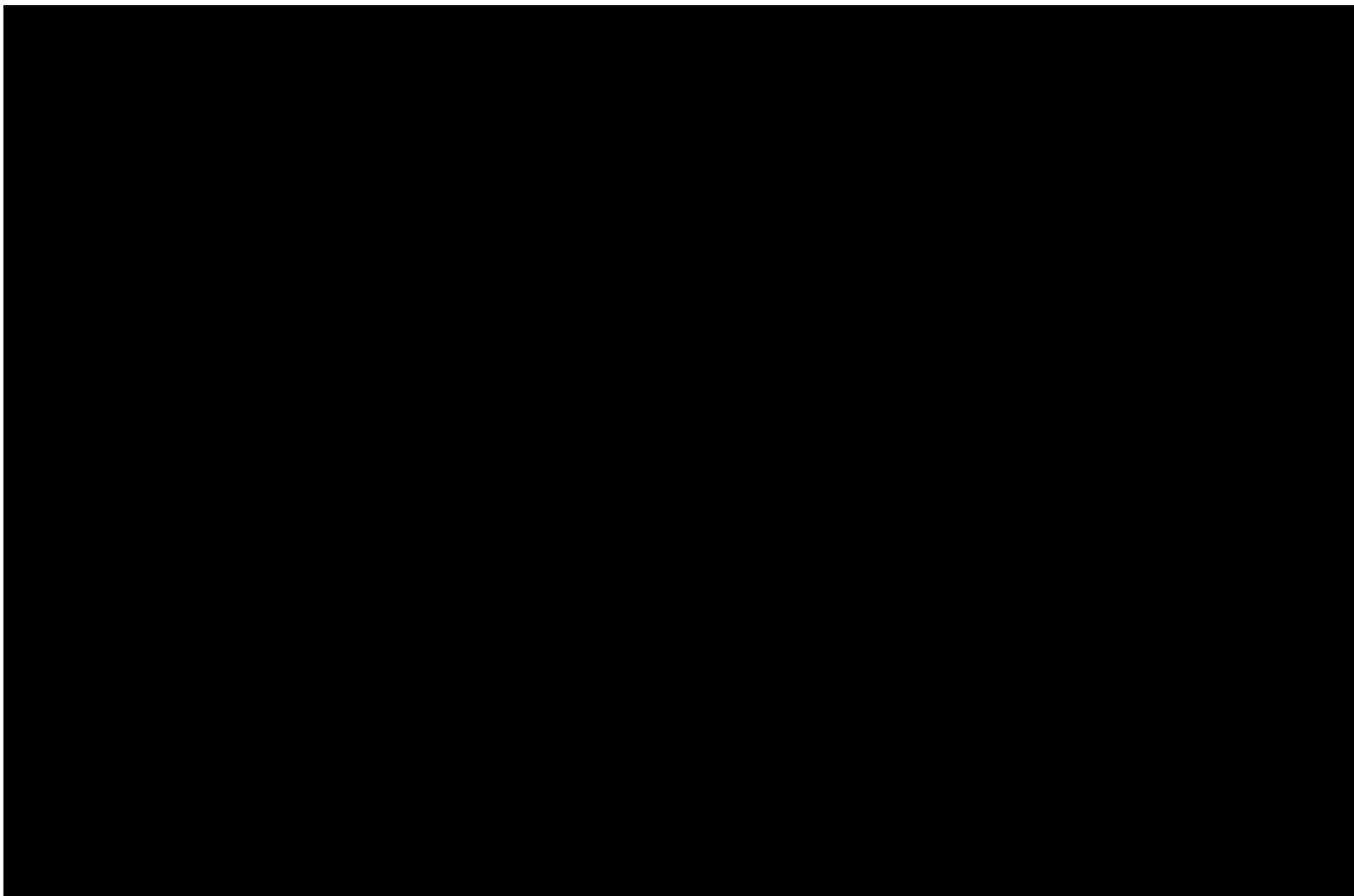
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



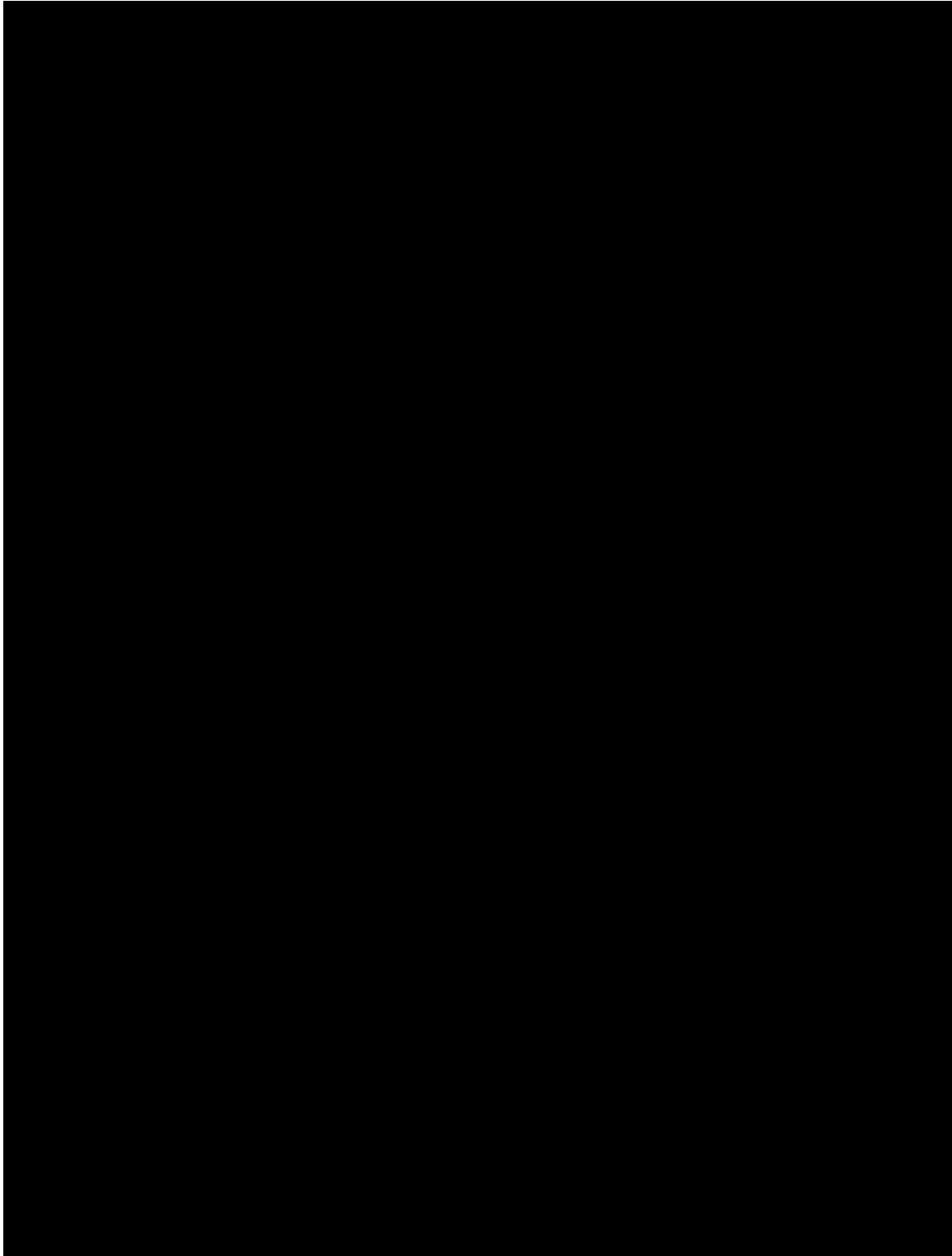
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



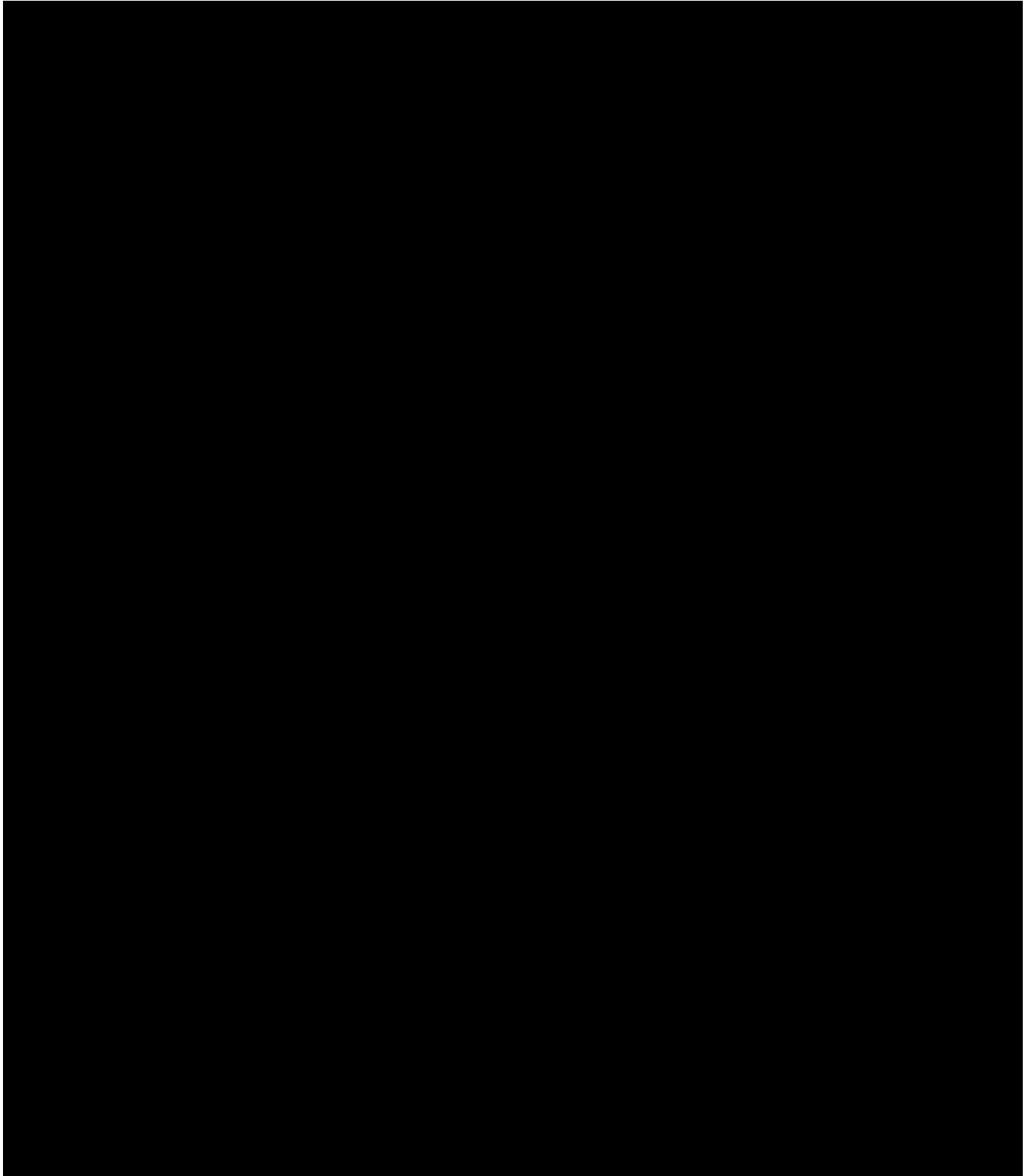
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



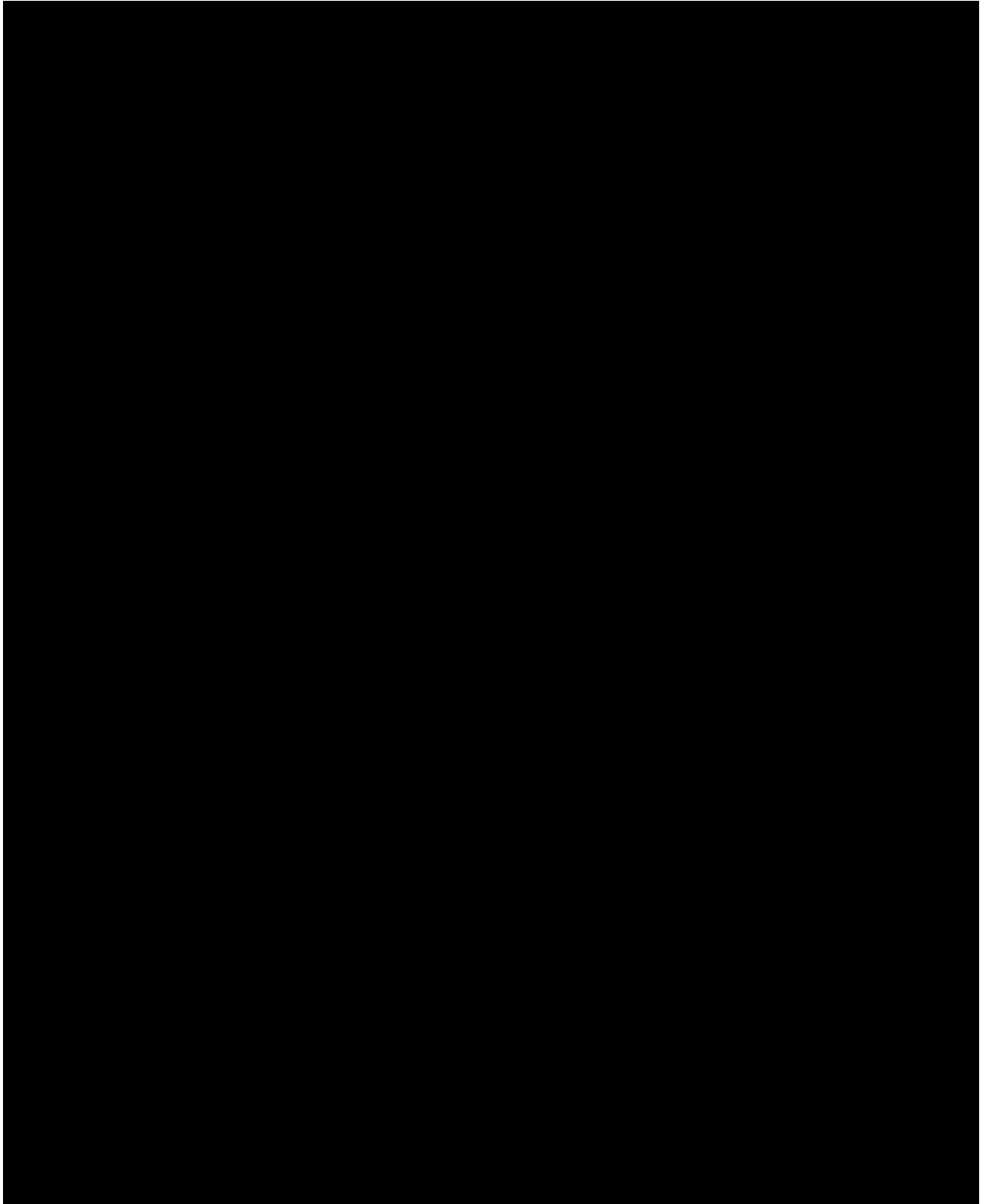
Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudekowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudekowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudekowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego



## 10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 16.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> w sprawie <i>minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

Źródło: opracowanie własne



---

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO .....	21
Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna FL według WHO .....	22
Tabela 3. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor .	23
Tabela 4. Porównanie indeksów rokowniczych FLIPI i FLIPI2.....	29
Tabela 5. Rokowanie u chorych na chłoniaka grudkowego w zależności od grupy ryzyka według FLIPI i FLIPI2.....	29
Tabela 6. Liczba zachorowań i zgonów z powodu chłoniaka grudkowego w latach 2000-2013 w Polsce (chorzy dorośli).....	33
Tabela 7. Oszacowanie populacji docelowej .....	36
Tabela 8. Wskazania do rozpoczęcia terapii u chorych na chłoniaka grudkowego według kryteriów GELF i BNL.....	40
Tabela 9. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chłoniaka grudkowego .....	45
Tabela 10. Premedykacja stosowana przed rozpoczęciem wlewu produktu leczniczego Gazyvaro® w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji związanych z wlewem u chorych na FL .....	65
Tabela 11. Standardowa prędkość wlewu w przypadku braku nadwrażliwości/reakcji związanych z infuzją u chorych z FL.....	68
Tabela 12. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	83
Tabela 13. Analiza sposobu finansowania opcji terapeutycznych rozważanych jako potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Gazyvaro® .....	97
Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Levact® .....	92

---

Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudkowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

---

**Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych ..... 94**

**Tabela 16. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z  
Rozporządzeniem MZ ..... 159**

---

## 12. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Leczenie chłoniaków nieziarniczych przy wykorzystaniu produktu leczniczego Mabthera® (rytuksymab) - rytuksymab w monoterapii u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*, Warszawa 2012, 1-70
  2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków nieziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)*, 2013, 1-13
  3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Zevalin® (ibrytumomab tiuksetan) w leczeniu konsolidacyjnym chłoniaka grudkowego. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej*, Warszawa 2011, 1-46
  4. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2016
  5. Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health, *Gazyva for Follicular Lymphoma – Details*, <https://www.cadth.ca/gazyva-follicular-lymphoma-details> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gemcitabinum Accord®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=27850> (data dostępu 3.03.2017 r.)
  7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Alexan®*, <http://onkologia-online.pl/upload/1/12/Alexan.pdf> (data dostępu: 2.03.2017 r.)
-

- 
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Carboplatin-Ebewe®*,  
<https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9027> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Ebewe®*,  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19540> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin-Ebewe®*,  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8795> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
11. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2202> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
12. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®*,  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/26\\_Endoxan50.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Endoxan50.pdf) (data dostępu: 3.03.2017 r.)
13. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Actavis®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18012> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
14. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Fludarabine Teva®*,  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=18218> (data dostępu 3.03.2017 r.)
15. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro®*,  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002799/WC500171594.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002799/WC500171594.pdf) (data dostępu 2.03.2017 r.)
16. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Holoxan®*, [http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Holoxan\\_2\\_g.pdf](http://www.baxter.com.pl/downloads/charakterystyki/Oncology/Holoxan_2_g.pdf) (data dostępu: 3.03.2017 r.)
17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Levact®*, [http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL\\_Levact.pdf](http://mundipharma.pl/wp/wp-content/uploads/ChPL_Levact.pdf) (data dostępu 4.03.2017 r.)
18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Pabi-Dexamethason®*, <http://leki.urpl.gov.pl/files/PabiDexamethason.pdf> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
19. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vincristin-Richter®*, <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7057> (data dostępu: 3.03.2017 r.)
-

- 
20. Dane dotyczące grupy JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/Grupa.aspx?id=9TI0cbSYvR0%3d> (data dostępu: 6.03.2017 r.)
  21. European Medicines Agency, *Assessment report Gazyvaro*, 2016, 1-82
  22. European Medicines Agency, *Committee for medicinal products for human use, Draft agenda of the meeting on 23-26 January 2017*, styczeń 2017, 1-92
  23. European Medicines Agency, *Committee for Orphan Medicinal Products. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization. Gazyvaro*, 2016, 1-2
  24. European Medicines Agency, *European public assessment reports. Gazyvaro*, 2016, 1-3
  25. European Society for Medical Oncology, *Follicular Lymphoma: A Guide For Patients*, 2014, 1-29
  26. European Society for Medical Oncology, *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, *Annals of Oncology* 2016, 27 (Supplement 5): v83–v90
  27. Giebel S., Transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_15\\_Transplantacja.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_15_Transplantacja.pdf) (data dostępu 4.03.2017 r.)
  28. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 4.03.2017 r.)
  29. Hołowiecki J., Hołowiecka-Goral A., *Przeszczep allogeniczny komórek krwiotwórczych ze zredukowanym kondycjonowaniem*, *Acta Haematologica Polonica*, 2008: 697-706
  30. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, *Hematologia Onkologiczna – Aspekty Kliniczne, Ekonomiczne i Systemowe*, Warszawa 2015, 1-92
  31. Klasyfikacja ICD-10 dla kodu C82 według WHO, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (data dostępu 4.03.2017 r.)
-

- 
32. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków według skali Ann Arbor, <http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Stopnie-zaawansowania-ch%C5%82oniak%C3%B3w.pdf> (data dostępu 1.03.2017 r.)
  33. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/chloniaki-nie-hodgkina/#q> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  34. Kwestionariusz FACT-Lym, <http://www.facit.org/facitorg/questionnaires>, (data dostępu 6.03.2017 r.)
  35. Lymphoma Association, *Follicular Lymphoma*, <http://www.nhs.uk/ipgmedia/national/Lymphoma%20Association/Assets/Follicularlymphoma.pdf> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  36. National Institute for Health and Care Excellence, *Single Technology Appraisal. Obinutuzumab in combination with bendamustine for treating rituximab-refractory follicular lymphoma. Committee Papers.*, August 2016, 1-545
  37. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego*, <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160000694> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  38. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r.*
  39. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/Krn/> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  40. *Rozporządzenie 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*
  41. Scottish Medicines Consortium, *Forthcoming Submission: obinutuzumab (Gazyvaro)*, [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Forthcoming\\_Submissions/obinutuzumab\\_Gazyvaro](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/obinutuzumab_Gazyvaro) (data dostępu 6.03.2017 r.)
-

- 
42. Strona internetowa Medscape, *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, <http://emedicine.medscape.com/article/208954-overview#aw2aab6b4>, (data dostępu 6.03.2017 r.)
  43. Strona internetowa National Cancer Institute, *Bone Marrow Transplantation and Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*, <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/bone-marrow-transplant> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  44. Strona internetowa Onkologia i hematologia online, *Przeszczep szpiku - Informacje ogólne*, [http://onkologia-online.pl/cancer/show/293,przeszczep\\_szpiku](http://onkologia-online.pl/cancer/show/293,przeszczep_szpiku), (data dostępu: 6.03.2017 r.)
  45. Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne 2012*, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2012
  46. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
  47. Walewski Jan, *Nowotwory układu chłonnego*, Warszawa 2011, 1-256
  48. *Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii*

### **Wytyczne i rekomendacje**

49. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 224/2013, z dnia 22 lipca 2013 r., w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w ramach chemioterapii, zawierających substancję czynną gemcytabinę, wymienionych w załączniku do pisma o sygn..MZ-PLA-460-18966-2/DJ/13, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-3
  50. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja numer 171/2014 z dnia 7 lipca 2014r., Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytumomabu tiuksetan we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9; rozumianego, jako wchodzącego w skład chemioterapii niestandardowej*, 2014, 1-9
-



- 
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 22/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 11 kwietnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z indolentnym chłoniakiem nieziarniczym, u których nastąpiła progresja w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab, przy użyciu produktu leczniczego Levact® (bendamustyna)”, rozumianego, jako świadczenia wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej*, 2011, 1-8
  52. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 158/2013 z dnia 4 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „zastosowanie znakowanych radioizotopowo przeciwciał monoklonalnych w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze”, jako świadczenia gwarantowanego do realizacji w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*, 2013, 1-7
  53. Alberta Health Services, *Lymphoma*, March 2017, 1-110
  54. Lymphoma Research Foundation, *Follicular Lymphoma: Relapsed/Refractory*, 2013, 1-2
  55. National Comprehensive Cancer Network, *B-cell Lymphomas*, Version 2. 2017, 1-267
  56. National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10020> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  57. National Institute for Health and Care Excellence, *Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management*, 20 July 2016, 1-25
  58. National Institute for Health and Care Excellence, *Treating follicular lymphoma*, 2016, 1-9
  59. North East London Cancer, *Guidelines for the management of non--Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma in adults*, 2015, 1-87
  60. North of Scotland Cancer Network, *North of Scotland Cancer Network Clinical Management Guideline Follicular Non-Hodgkin Lymphoma*, <http://www.noscan.scot.nhs.uk/guidelinesandprotocols/Regional%20CMGs/Haematology/Documents/UpdatedScottishFL%20guideline2016.pdf> (data dostępu 6.03.2017 r.)
  61. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *Chłoniak grudkowy*, 2013, 1-11
-



Gazyvaro® (obinutuzumab) w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym u chorych na chłoniaka grudekowego, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby – analiza problemu decyzyjnego

---

62. Servicio de Oncología Médica, *SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma*, Clin Transl Oncol 2015, 17:1014–1019

---